DIE LIQUOR-SERUM-PROTEIN-RELATION ALS INDIKATOR NEUROLOGISCHER ERKRANKUNGEN

Axel Konold

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0018

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

"Die Liquor-Serum-Protein-Relation als Indikator neurologischer Erkrankungen"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Axel Konold
aus München

München 1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung - Historischer Überblick
2.	Gesicherte Befunde und Hypothesen zur physiologischen und pathophysiologischen Serum-Liquor-Protein-Relation
2.1	Bisheriger Wissensstand
2.1.1	Physiologische Serum-Liquor-Protein-Relation (Normalbereiche)
2.1.2	Bekannte Liquorbefunde bei neurologischen Erkrankungen mit zum Teil unbekannter Pathogenese
2.1.2.1	Veränderungen der Gammaglobuline
2.1.2.2	Veränderungen der Liquor-Beta-Globuline
2.1.2.3	Physiologie und Pathologie der Blut-Liquor-Schranke
2.1.2.4	Die besondere Stellung der Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis
3.	Eigene Untersuchungen
3.1	Begründung und Zielsetzung
3.2	Methodik
3.3	Krankengut
4.	Ergebnisse der statistischen Analysen
4.1	Statistische Auswertung
4.2	Auswertung der Daten mit Hilfe der Multiplen Diskriminanzanalyse

5. Diskussion der Befunde beider statistischer Analysen

5.1 Multiple Sklerose

5.1.1 Untersuchungsmöglichkeit der Multiplen Sklerose mit Schub zur chronischen Multiplen Sklerose anhand der ausgewerteten Variablen

5.2 Polyradiculitis

5.3 Eitrige Meningitis

5.4 Tuberkulöse Meningitis

5.5 Viruserkrankungen des Zentralnervensystems

5.6 Cerebrovaskuläre Prozesse mit Blutung

5.7 Myatrophe Lateralsklerose

5.8 Myasthenie

5.9.1 Falsche Zuordnungen

5.9.2 Statistische Fehler

5.9.3 Schlußfolgerung

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung - Historischer Überblick

Äußerst schwierig zu diagnostizierende neurologische Erkrankungen, wie z. B. die multiple Sklerose, machen es erforderlich, die Palette an differentialdiagnostischen Untersuchungsmerkmalen zu erweitern.

Ein vielversprechender Weg, dies zu tun, ist die genaue Analyse des Liquor cerebrospinalis, dessen Zusammensetzung sich bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems häufig verändert.

Angeregt durch die Bluteiweißforschung und gestützt auf neueste immunchemische Untersuchungsmethoden hat die Liquoreiweißforschung in den letzten Jahrzehnten beachtliche Fortschritte erzielen können.

Bahnbrechend war dabei die erstmals 1939 von Hesselvik in Schweden durchgeführte elektrophoretische Trennung der Liquoreiweißkörper, die den Weg zu einer pherographischen Eiweißdifferenzierung eröffnete.

Diese Methode wurde in der Folgezeit mehrfach modifiziert. Entscheidend vor allem von Grabar und Williams, die dieses Verfahren durch eine Kombination mit immunologischen Proteinbestimmungen zu einem zweistufigen Analyseverfahren der Immunelektrophorese erweiterten (Grabar 1964).

In den letzten Jahren haben zur klinischen Differenzierung und quantitativen Bestimmung des Immunglobulinkomponentensystems in Serum und Liquor vor allem die Elektroimmundiffusion nach Laurell und die einfache radiale Immundiffusion nach Mancini breitere Anwendung erfahren. Auf letztere Methode, die auch bei unseren Untersuchungen benützt wurde, wird später noch ausführlicher eingegangen werden.

Theoretisch sind verschiedene pathophysiologische Mechanismen denkbar, die zu einer "Liquordysproteinose" führen können.

Es kann sich zum einen, wie Delank 1971, 1976 und 1978 nachgewiesen hat, um eine Permeabilitätsstörung der Blut-Liquor-Schranke handeln, so daß vermehrt Serumproteine, möglicherweise höhermolekulare "liquorfremde" Eiweißkörper, wie das Immunglobulin M mit einem Molgewicht von 900 000, in den Liquor übertreten können.

Zum anderen könnte es sich um eine autochthone Liquordysproteinose (wohl die diagnostisch interessanteste Möglichkeit) oder aber auch nur um eine Dysproteinämie mit vermehrtem Übertritt der physiologisch liquorgängigen Serumproteine handeln. Um nun zu einem diagnostischen Indikator für bestimmte neurologische Erkrankungen zu gelangen, welcher nicht der hämatogenen Beeinflussung durch die eben genannten Mechanismen ausgeliefert ist, war es notwendig, nicht nur das Liquorproteinprofil, sondern auch die Serumproteine zu bestimmen und die Frage zu stellen, ob diese Liquor-Serum-Protein-Relation eine weitere Verbesserung schwierig zu diagnostizierender, zentralnervöser Erkrankungen bringen kann.

2. Gesicherte Befunde und Hypothesen zur physiologischen und pathophysiologischen Serum-Liquor-Protein-Relation

2.1 Bisheriger Wissensstand

2.1.1 Physiologische Serum-Liquor-Protein-Relation (Normalbereiche)

Der normale Gesamteiweißwert, der von cisternal nach lumbal um etwa 15 - 20% steigt, liegt im lumbalen Liquor zwischen 20 und 40 mg/100 ml. Er wird mit Hilfe von colorimetrischen Verfahren (Biuret-Lowrey-Methode) bestimmt.

Beim Kind kann in den ersten Lebenswochen die normale Proteinkonzentration im Liquor bis 100 mg/100 ml betragen, also noch etwa drei bis viermal höher sein als später beim Erwachsenen (Delank 1976). Auch bei älteren Menschen ist die Normgrenze des Gesamteiweißgehaltes leicht nach oben verschoben.

Tab.: 1

	Serum	CSF
Totalprotein	6700 - 7000	20 - 40
Präalbumin	10 - 40	1,20 - 1,80
Saures α_1 Glykoprotein	55 - 140	0,30 - 0,80
Albumin	3500 - 5500	14 - 20
α_1 Antitrypsin	200 - 400	0,50 - 1,60
α_1 Lipoprotein	290 - 770	0,50 - 1,50
Haptoglobin	100 - 300	0,10 - 0,60
α_2 -HS-Glykoprotein	40 - 85	0,15 - 0,30
Coeruloplasmin	15 - 60	0,10 - 0,40
α_2 Makroglobulin	150 - 420	Spuren
Transferrin	200 - 400	1 - 3
ß Lipoprotein	320 - 500	-
Hämopexin	50 - 115	0,15 - 0,55
ß1A/ß1C Globulin	55 - 120	0,15 - 0,35
ß2 Glykoprotein 1	15 - 30	0,10 - 0,20
IgE	0,01 - 0,14	-
IgD	0,3 - 40	-
IgM	60 - 280	Spuren
IgA	90 - 450	0,15 - 0,60
IgG	800 - 1800	2 - 4
ß 2 Mikroglobulin	0,08 - 0,23 +)	0,2

α abhängig vom genetischen Typ

Normalbereiche verschiedener Proteine in Serum und Liquor (mg/100 ml)

+) Fateh-Moghadam et al.

Tab.: 2

Proteine	Molekular-gewicht	Liquor mg % / Serum mg %
Präalbumin	54 980	60
Saures α_1 Glykoprotein	40 000	5.6
Albumin	66 290	3.7
α_1 Antitrypsin	54 000	3.5
α_1 Lipoprotein	180 000 - 350 000	1.8
Haptoglobin	100 000	1.7
α_2 -HS-Glykoprotein	49 000	3.6
Coeruloplasmin	132 000	6.6
α_2 Makroglobulin	725 000	1.0
Transferrin	76 500	6.6
ß Lipoprotein	≈ 2 400 000 (abhängig vom Lipidgehalt)	-
Hämopexin	57 000	4.2
$ß_1$ A Globulin	250 000	2.8
$ß_2$ Glykoprotein	40 000	6.6
IgE	190 000	-
IgD	175 000	-
IgM	950 000	0.5
IgA	160 000	1.3
IgG	150 000	2.3
$ß_2$ Mikroglobulin	11 818	645.0

Bei den angegebenen Liquor-Serum-Protein-Relationen handelt es sich um Mittelwerte der Normbereiche (mit dem Faktor 1000 multipliziert).

Die Molekulargewichte stammen aus der "Tabelle der Proteine des menschlichen Blutplamas" (Behring-Werke Marburg).

Wie zu ersehen, ist der normale Liquor im Vergleich zum Serum eine sehr eiweißarme Körperflüssigkeit. Der Eiweißgehalt im Serum ist fast 300mal größer als der im physiologischen Liquor. Vor allem hebt sich das normale Liquoreiweißbild durch einen hohen Anteil von Präalbumin und Transferrin sowie einen vergleichsweise geringen Immunglobulingehalt vom Serumeiweißbild ab. Bei normaler Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke können alle Serumproteine bis zu einer bestimmten Molekulargröße (≈160 000), nicht aber hochmolekulare Eiweißkörper, wie z.B. das IgM (950 000), β Lipoprotein, Fibrinogen und α_2 Makroglobulin, in den Liquorraum übertreten.

2.1.2 Bekannte Liquorbefunde bei neurologischen Erkrankungen mit zum Teil unbekannter Pathogenese

2.1.2.1 Veränderungen der Gammaglobuline

Die für die Multiple Sklerose charakteristische Liquorbefundkonstellation beschreibt Delank (1981) folgendermaßen:

- Leichte (20/3 - 80/3 Zellen), meist passager während eines akuten Schubes auftretende lymphozytäre Pleozytose;
- normaler oder nur leicht erhöhter Totalproteingehalt;

- deutliche Vermehrung des IgG, der wichtigsten antikörperhaltigen Komponente des Eiweißspektrums, die sich elektrophoretisch oder quantitativ immunochemisch darstellen läßt und zu einer tiefen Linkszacke in den Kolloidreaktionen führt;
- eine cerebrogene, oligoklonale Produktion dieses IgG, darstellbar in der Agarelektrophorese oder mit besonderen immunochemischen Methoden (Frick und Scheid-Seydel 1958).

Die Entdeckung einer ausschließlichen IgG-Erhöhung, kombiniert mit einer intakten oder nur leicht gestörten Blut-Liquor-Barriere, hat in Bezug auf die Diagnose Multiple Sklerose eine hohe diagnostische Signifikanz. Es wird darauf hingewiesen, daß zwar die IgG-Antwort bei der M.S. dominant ist, aber in 12% der Fälle zusätzlich eine lokale IgA-Synthese und in 25% eine lokale IgM-Produktion stattfindet (Felgenhauer 1982).

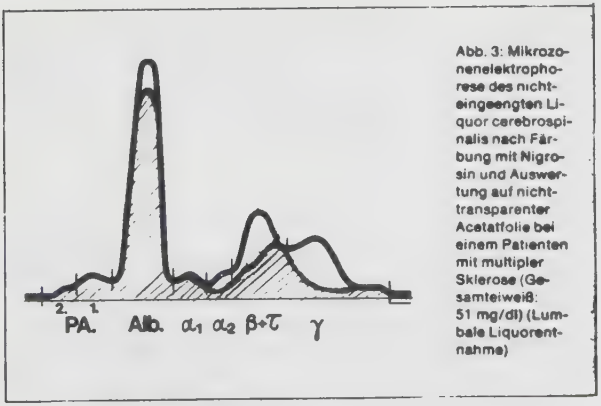


Abb. 3: Mikrozonenelektrophorese des nicht-eingeengten Liquor cerebrospinalis nach Färbung mit Nigrosin und Auswertung auf nicht-transparenter Acetatfolie bei einem Patienten mit multipler Sklerose (Gesamteiweiß: 51 mg/dl) (Lumbale Liquorentnahme)

Abb.: Horst Glaser, Liquoreiweißdiagnostik (1978)

Die Mikrozonenelektrophorese zeigt eine leichte Totalproteinerhöhung mit deutlichem Anstieg der Gamma-Proteinfraktion gegenüber dem in der Abbildung gestrichelten Normalbefund.

Eine Immunreaktion ohne Störung der Blut-Liquor-Schranke ist erkennbar durch eine Vermehrung der Absolutwerte der Gamma-Fraktion mit normalen übrigen Absolutwerten der sonstigen Elektrophorese.

Eine unabhängig von der Albuminkonzentration erhöhte oligoklonale IgG-Fraktion ist auch bei der Meningoencephalitis durch Virusinfektion beschrieben (W. Bernhardt und B. Weisner, 1976).

Vor allem bei neuroallergischen, bzw. bei allen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems gilt die autochthon entwickelte Liquor-IgG-und auch IgA-Vermehrung als ein typischer, wenn auch nicht spezifischer Laborbefund (Bauer 1967/77, Schliep und Felgenhauer 1978).

So findet man z. B. bei der subakuten sklerosierenden Panencephalitis (SSPE) eine ausgeprägte Liquor-IgG-Vermehrung bei normaler Zellzahl und ziemlich normalem Totalprotein (Delank 1969, 1971, 1978).

Auch bei der chronischen Encephalitis ist das IgG vermehrt; die Zellen sind meist normal oder leicht erhöht, aber die Blut-Liquor-Schranke ist mehrmals stärker geschädigt als bei der M. S. (Felgenhauer 1982). Es besteht aber, wie bei der M.S., kein Zusammenhang zwischen der aktuellen klinischen Situation und der Konzentration der Immunglobuline.

Bei der Zeckenencephalitis findet sich im Liquor eine deutliche Pleozytose bis zu mehreren 100/3 Zellen. Die Diagnose wird durch den signifikanten Anstieg der neutralisierenden Serumantikörper gesichert (Delank 1981). Bei der durch Zecken übertragenen Meningopolyneuritis Bannwarth gibt es noch keinen bisher bekannten Fall ohne lokale IgG-Produktion (Felgenhauer 1982).

Bei der Neurolues (Stadium III) findet sich neben einem starken Anstieg der IgG-Synthese in den meisten Fällen auch eine zusätzliche IgM-Produktion; ebenso bei allen Typen der chronischen Encephalomyelitis.

Die tuberkulöse Meningoencephalitis ist durch eine in allen Phasen vorherrschende zellgebundene Immunantwort gekennzeichnet. In den wenigen Fällen einer humoralen Reaktion ist diese unspezifisch (Felgenhauer 1982).

In der akuten Phase entzündlicher Krankheitsprozesse ist eine IgA-Erhöhung ein charakteristischer Liquorbefund. Sie tritt früh auf, ist jedoch, wohl aufgrund ihrer kurzen Halbwertzeit, nach wenigen Tagen nicht mehr meßbar. Die Halbwertzeit für IgA beträgt 6 Tage (Delank 1971).

In den Fällen, in denen sich eine lokale Immunantwort erst nach der ersten neutrophilen und zweiten mononukleären Phase entwickelt, werden im allgemeinen alle drei Immunglobulinklassen mit einem starken Anteil von IgA gefunden. Dieser Typ der breiten Immunantwort ist bei einem komplizierten Krankheitsverlauf wichtig, z. B. bei einer Hirnabszeßbildung oder einer sehr späten Diagnosestellung sowie bei einer unzureichenden Therapie (Felgenhauer 1982).

2.1.2.2 Veränderungen der Liquor-Beta-Globuline

Zu den Liquor-Beta-Proteinen Transferrin, Hämopexin, Beta-1A-Globulin, Beta-1E-Globulin, Beta-2-Glykoproteid und Beta-Lipoproteid schreiben W. V. Weitbrecht und M. Henzi (1980):

Beta-1A- und Beta-1E-Globuline sind bei intrakraniellen Blutungen signifikant ausgeprägter als bei anderen Erkrankungen. Sonst scheinen Vermehrungen oder Verminderungen von Beta-Globulinen sowohl in der Elektrophorese als auch bei quantitativer Bestimmung nicht für ein Krankheitsbild typisch zu sein.

Aufgrund der Linearität bei Schrankenstörungen und des völlig parallelen Verhaltens der bestimmten Beta-Globuline wurde geschlossen, daß zerebral Transferrin, im Gegensatz zur bisherigen Ansicht, nur in geringer Menge oder gar nicht gebildet wird und die Beta-Globuline insgesamt dem Serum entstammen. Derzeit gilt als belegt, daß der überwiegende Teil der quantitativ ins Gewicht fallenden Liquorproteine dem Serum entstammt (Bauer 1967, Delank, Wrede 1969, Felgenhauer 1977, Link et al. 1972).

Das Alpha-1-Glykoprotein verhält sich ähnlich dem IgA. Bei den entzündlichen Erkrankungen steigt der Alpha-1-Glykoprotein-Titer an, insbesondere auch bei allen akuten Krankheitsprozessen sowie bei raumfordernden Prozessen, bei denen auch das IgM im Liquor ansteigt.

2.1.2.3 Physiologie und Pathophysiologie der Blut-Liquor-Schranke

Es wird ein elektiver Filtrations- und möglicherweise auch Sezernierungsprozeß innerhalb des Hirnschrankensystems diskutiert, der zur Folge hat, daß der relative Anteil der einzelnen Proteine im Plasma und im Liquor sehr verschieden ist (Delank 1976/78). Die Blut-Hirn-Schranke ist ein System, das dem Stoffaustausch zwischen Blut und nervösem Zentralorgan dient. Es bestehen drei Mechanismen:

a) Ein regulierender im Bereich der Hirnkapillaren;

b) ein sekretorischer im Plexus chorioideus, der vorwiegend den Liquor produziert;

c) ein wie ein Ultrafilter wirkender im Bereich der Meningen.

Der Stoffaustausch Blut / zentralnervöses Parenchym vollzieht sich hauptsächlich im Bereich der Hirnkapillaren. Hier findet durch Schlepper - sogenannte Carrier, wie wir sie inzwischen für den Glukosetransport kennen - eine Auslese statt für die Stoffe, die im Zentralnervensystem erwünscht sind, und solche, die nicht passieren dürfen. Vor allem zur Verhinderung des Durchtritts von Makromolekülen ist an diesen Endothelzellen eine besondere Barriere aufgebaut in Form von sogenannten "tight junctious", die durch eine Verschmelzung der äußeren Lagen der Zellmembranen zweier Endothelzellen charakterisiert sind.

Sie dichten den interendothelialen Spalt ab und schließen somit den extrazellulären Raum als Transportweg weitgehend aus (Delank 1978). Bei einer intakten Funktion der Blut-Hirn-Schranke können unter physiologischen Verhältnissen die Serumeiweißkörper nur sehr beschränkt und ausgewählt vom Blut in den Liquor übertreten. Insbesondere können die großmolekularen Serumproteine (Alpha-2-Makroglobulin, Beta-Lipoprotein, Fibrinogen und IgM) eine gesunde Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Sie sind demzufolge "liquorfremde Serumproteine".

Bei leichteren Störungen der Schrankenpermeabilität, bei denen der Gesamteiweißgehalt im Liquor noch normal ist, gibt sich eine transsudative Liquordysproteinose durch Albumin- und Präalbuminerhöhungen und besonders frühzeitig durch den Nachweis von Alpha-2-Makroglobulin und Beta-Lipoprotein zu erkennen (Delank 1978).

Stärkere Ausprägungen einer Schrankenstörung führen neben einer Totalproteinvermehrung zu einer immer deutlicher hervortretenden Angleichung des Liquoreiweißprofils an das Eiweißspektrum des Serums (Delank 1978).

Für klinische Zwecke ist als Indikator für eine gestörte Blut-Liquor-Schranke das Albuminverhältnis von Serum zu Liquor eingeführt worden. Ein Verhältnis von unter 160 gilt als Zeichen für eine gestörte Blut-Liquor-Schranke (Felgenhauer 1982). Es wird folgende Klassifikation verwendet:

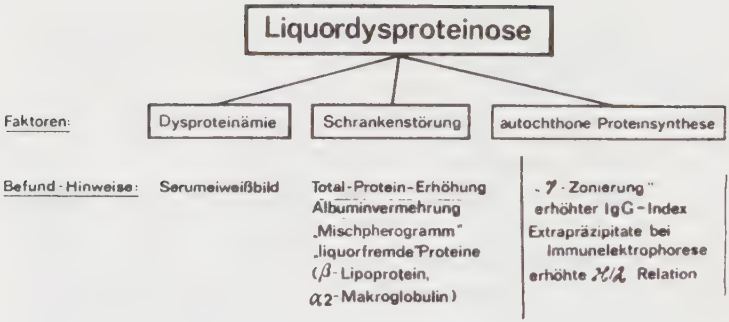
Klassifikation der Blut-Liquor-Schrankenstörungen

$\frac{\text{Albumin Serum}}{\text{Albumin Liquor}}$	
160 - 250	= normal
100 - 160	= schwache Störung der Blut-Liquor-Schranke
50 - 100	= gemäßigte " " " " "
10 - 50	= schwere " " " " "
unter 10	= Zusammenbruch der Schrankenfunktion

Tab.: 3

Die Anwendung dieser Permeabilitätsparameter wäre noch durch hilfreiche graphische Darstellungen besser zu veranschaulichen (Felgenhauer et al. 1976, Link et al. 1977).

Neben einer Schrankenstörung sind es vielmehr drei pathophysiologische Vorgänge, die entweder einzeln oder kombiniert zu einer Liquordysproteinose führen können.



H. W. Delank (1978)
Abb. aus: Fortschritte der klinischen Liquorforschung. Aktuelle Neurologie und Psychiatrie Bd. 3

a) Dysproteinämie

Bei den Dysproteinämien begleitet ein verändertes Liquorproteinbild lediglich ein pathologisches Serumproteinmuster, sofern die Serumproteine, welche an der Dysproteinämie beteiligt sind, eine Hirnschrankendurchlässigkeit besitzen. Um die hämatogene Störmöglichkeit des Liquorspektrums diagnostisch zu berücksichtigen, ist die Kenntnis des Serumeiweißbildes eine unerläßliche Voraussetzung.

b) Schrankenstörung

Eine Schrankenstörung läßt sich durch den Albuminkoeffizienten von Serum zu Liquor nachweisen, der bei einer Schädigung der Blut-Liquor-Schranke Werte unter 160 annimmt, sowie durch das Auftreten großmolekularer Proteine, wie ß-Lipoprotein und α_2-Makroglobulin im Liquor.

c) Autochthone Proteinsynthese

Die diagnostisch interessanteste Veränderung des Liquoreiweißbildes besteht in der autochthonen Bildung von Liquorproteinen. Um diese nachzuweisen, wurde von Delpech und Lichtblau (vgl. auch Delank 1978, S. 98) der sogenannte Liquor-IgG-Index eingeführt, ein Quotient, der speziell IgG im Liquor und Serum in Beziehung setzt und diese gleichzeitig zu dem entsprechenden Verhältnis der Albumine in Liquor und Serum betrachtet.

Formel:

$$\text{Liquor-IgG-Index} = \frac{\text{Liquor-IgG}}{\text{Serum -IgG}} : \frac{\text{Liquor-Albumin}}{\text{Serum -Albumin}}$$

Ein deutlicher Anstieg dieses Indexes über 0,5 beweist, daß sich eine Liquor-IgG-Erhöhung unabhängig vom Serum IgG entwickelt hat. Sie ist nicht durch eine gesteigerte Schrankenpermeabilität (gemessen am Liquorübertritt der Albumine) bedingt. Ähnlich kann dieser Index auch für die anderen Makroproteine gebildet werden.

2.1.2.4 Die besondere Stellung der Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis

Die Immunglobuline werden von den Plasmazellen als humorale Abwehrreaktion (Primärantwort) gebildet im Gegensatz zur zellulären Immunreaktion vom Spättyp. Wir unterscheiden fünf Gruppen:

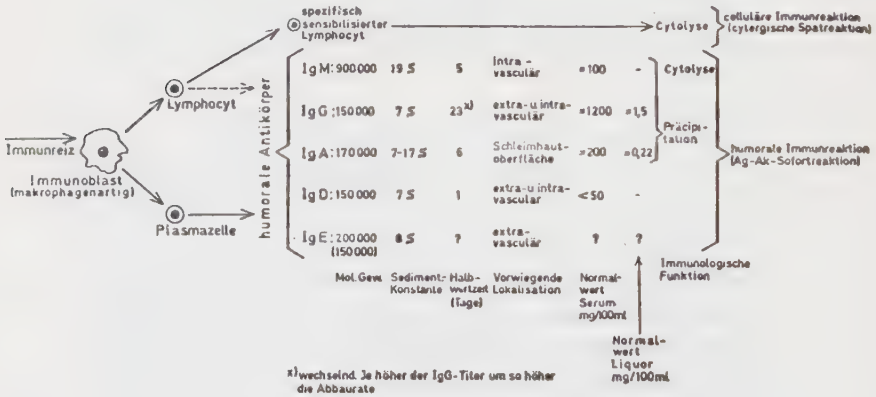


Abb. H. W. Delank (1971)
Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert

Die Grundeinheit der Immunglobuline besteht aus vier Polypeptidketten und zwar aus zwei "leichten" L (light)-Ketten mit je 220 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 23 000 sowie zwei "schweren" H (heavy)-Ketten mit je 450 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 55 000. Die einzelnen Ig-Klassen unterscheiden sich durch die jeweils spezifischen schweren Ketten, während die leichten Ketten entweder dem κ- oder dem λ-Typ angehören.

Das IgM Molekül besteht aus einem vielfachen dieser Vierkettenstruktur.

Die Svedberg-Einheiten (S) - Sedimentkonstante - sind ein Maß für die Sedimentationsgeschwindigkeit der Proteine in der Ultrazentrifuge.

Die sowohl phylogenetisch als auch ontogenetisch ältesten Immunglobuline, die IgM-Globuline erscheinen in der Regel bei jeder humoralen Immunreaktion zuerst, beherrschen somit das Bild in der Initialphase der Antikörperbildung (I. Roitt 1977).

Bereits nach wenigen Tagen fällt der IgM-Antikörpertiter gewöhnlich rasch ab und wird abgelöst von einer ansteigenden IgG-Produktion. Die Ablösung der anfänglichen IgM-Antikörperbildung durch die später einsetzende IgG-Synthese kann durch eine fortgesetzte, niedrig dosierte Antigenzufuhr verhindert werden (z. B. ist bei der chronischen Hepatitis eine bleibende IgM-Erhöhung feststellbar (Delank 1971)).

Schließlich erscheint die Immunglobulingruppe der IgA-Antikörper, die vorwiegend auf den Schleimhäuten anzutreffen sind und dem Aufbau neuer Abwehrfronten nach "außen" dienen. Einer selektiven IgA-Produktion ist man bis jetzt nur bei bakteriellen Erkrankungen des Zentralnervensystems begegnet (Felgenhauer 1982).

Die Immunglobuline IgD und IgE spielen bis jetzt keine große Rolle in der Liquordiagnostik.

Dennoch ist es wichtig zu wissen, daß sich die Immunantwort des zentralen Nervensystems von der allgemeinen Immunreaktion dahingehend unterscheidet, daß z. B. IgM im Serum nur vorübergehend auf

alle möglichen Fremdantigene (auch Haptene) hin produziert wird, die IgM-Produktion im ZNS aber nur durch verschiedene infektiöse Agentien, z. B. Viren, Bakterien, Treponemen, stimuliert wird (Felgenhauer 1982). Bei akuten Infektionen herrscht die zellgebundene Immunreaktion vor (Felgenhauer 1982).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Begründung und Zielsetzung

Der Grund für diese Untersuchungen der Liquor-Serum-Protein-Relation liegt einerseits darin, bereits in der Literatur beschriebene Ergebnisse und Hypothesen über Veränderungen der Liquorproteine bei vermehrt auftretenden neurologischen Erkrankungen zu überprüfen.

Zum anderen war es das Ziel der Untersuchungen, die besten Prädiktoren (Vorhersageinstrumente) zur Gruppenunterscheidung zu ermitteln, um auf diese Art und Weise die Palette der diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern und zu erweitern.

3.1.1 Hypothesen

Anhand der Literatur lassen sich folgende Hypothesen aufstellen, die im Rahmen der gefundenen Ergebnisse zu überprüfen wären:

3.1.1.1 Bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen kommt es zu einer autochthonen Vermehrung der Immunglobuline im Liquor, insbesondere IgM (Delank 1976, 574).

3.1.1.2 Bei Encephalitis und bei der lymphozytären Meningitis kommt es zu einer autochthonen IgM-Synthese im Liquor (Delank 1978, 98).

3.1.1.3 Bei der progredienten Paralyse kommt es im Liquor zu einer autochthonen IgA-Vermehrung (Delank 1978, 98).

3.1.1.4 In der Frühphase humoraler Immunreaktionen (z. B. bei akuter abaktieller Meningitis) kommt es im Liquor zu IgM- und IgA-Vermehrungen ohne gleichzeitigen IgG-Anstieg (Delank 1971, 489).

3.1.1.5 Im chronischen Stadium entzündlicher ZNS-Erkrankungen (außer bei MS) fällt mit steigendem IgG-Titer der IgM- und der IgA-Titer ab (ebda).

3.1.1.6 Bei der MS sind gleichzeitig hohe IgG- und IgM-Titer anzutreffen, die im wesentlichen einen intrathekalen Ursprung haben (Delank 1971, 489).

Im Rahmen unserer Untersuchungen können nicht alle der hier formulierten Hypothesen überprüft werden, jedoch liefert auch das vorliegende Datenmaterial interessante Ergebnisse zu dem diskutierten Themenkomplex.

3.2 Methode

Zur quantitativ-immunochemischen Bestimmung verschiedener Liquorproteine wurde das 1965 von Mancini et al. angegebene Verfahren der radialen Immundiffusion angewandt. Dieses Verfahren beruht auf der Erfassung einer Präzipitationsreaktion nach Diffusion abgemessener Antigene bzw. Serumverdünnungen in eine antikörperhaltige Agarschicht.

Dabei ist der Durchmesser der sich bildenden Präzipitatkreisflächen bzw. das Quadrat ihres Radius direkt proportional der aufgetragenen Antigenmenge.

Es wurden ausschließlich durch Lumbalpunktion gewonnene Liquores verwandt, die vor der immunochemischen Bestimmung nach Mancini zur Eiweißanreicherung eingeengt werden mußten.

Zusätzliche Inkubation der Immunplatten im Anti-Immunglobulin-Serum ermöglicht eine Steigerung der Empfindlichkeit. Zur Einengung des Liquors wurde das Verfahren der Ultrafiltration gegen Vakuum mit Kollodiumhülsen nach Mies verwandt. Ziel dieser Methode ist es, den Gehalt einzelner Proteinfraktionen sowohl im Serum als auch im Liquor quantitativ zu bestimmen.

3.2.1 Fehlerquellen

Ein großes Kollektiv von 181 Patienten stand zur Verfügung. Die Kontrollgruppe ist zum Ausschluß des begründeten Verdachts auf ein organisches Nervenleiden lumbal punktiert worden. Die Proben stammen also nicht von Gesunden, aber doch von organisch-neurologisch "in dieser Hinsicht Unauffälligen".

Die Präzision der Bestimmungsmethoden und die Richtigkeitskontrollen gewährleisten die Zuverlässigkeit der Werte, die allerdings in eingeengtem Liquor bestimmt worden sind. Grundsätzlich bleibt zu beachten, daß alle Methoden, die sich einer Einengung des Liquors (Eiweißanreicherung) bedienen müssen, mit teilweise erheblichen Fehlern belastet sind (vergl. Delank 1972, Bauer 1967).

Insbesondere sollte das Einengungsverfahren keine nennenswerten Eiweißverluste bringen und eine Denaturierung der Eiweißkörper verhindern.

3.3. Krankengut

Es handelt sich um Daten von 181 Patienten, bei denen anläßlich einer indizierten Liquorentnahme mittels Lumbalpunktion gleichzeitig Serum gewonnen wurde.
Die Geschlechtsverteilung über alle Diagnosegruppen zeigt die nachfolgende Zusammenstellung:

Geschlecht			
Diagnose	männl.	weibl.	Summe
MS mit	10	8	18
ohne	8	14	22
Summe	18	22	40

Tab.: 4.1

Geschlecht			
Diagnose	männl.	weibl.	Summe
Poliradiculitis	10	5	15
ZNS-Virus-Erkr.	7	16	23
Eitrige Mening.	5	3	8
Tub. Mening.	4	-	4
Epilepsie	10	9	19 +)
Contus o. Blut.	5	6	11
Infarkt o.Blut.	12	8	20
Infarkt m.Blut.	2	4	6
Myat.lat.Skler.	2	7	9
Myast. gravis	2	2	4
Kontrollgruppe	8	5	13
Sonstige	3	5	8
Summe	70	70	140

+) 1 Patient ohne Angabe
Tab.: 4.2

4. Ergebnisse der statistischen Analysen

4.1 Statistische Methode

Neben dem Alter und Geschlecht der Patienten wurden folgende Variablen - sowohl im Serum als auch im Liquor - bestimmt:

Eiweiß-Gesamt	IgG
Prä-Albumin	B1A-Globulin
Al-Antitrypsin	A2-Makroglobulin
Albumin	IgM
Transferrin	IgE
Caeruloplasmin	B2-Mikroglobulin
IgA	

Die Anordnung der aufdifferenzierten Proteinkomponenten erfolgte nach aufsteigender relativer Molekülmasse (Molekulargewicht).

Aus diesen Variablen wurden die nachfolgenden Quotienten pro Patient gebildet:

- Quotient Albumin L/S (Albuminkoeffizient): Albuminverhältnis Liquor zu Serum; die Einzelwerte sind zur besseren Darstellung mit dem Faktor 1 000 multipliziert.
- Quotient IgG L/S (IgG-Koeffizient): IgG-Verhältnis Liquor zu Serum; die Einzelwerte sind zur besseren Darstellung mit dem Faktor 1 000 multipliziert.
- Index IgG/Albumin (IgG-Index): Verhältnis Quotient IgG L/S zu Quotient Albumin L/S (Clausen, Offner, Rastogi 1978).
- Quotient Liquor IgG/Albumin: Verhältnis Liquor-IgG zu Liquor-Albumin.
- Quotient Serum IgG/Albumin: Verhältnis Serum-IgG zu Serum-Albumin.

Die letzten beiden Quotienten wurden nach Delpech und Lichtblau (1972) gebildet (s. Wissenschaftliche Tabellen Geigy 1977).

Die Ueberprüfung der Werte der beiden Gruppen"MS mit Schub" und "MS ohne Schub" mittels verteilungsfreiem U-Test nach Wilcoxon (Mann, Whitney 1947) auf überzufällige Unterschiede ergab bei insgesamt 32 durchgeführten Tests für 3 Variable eine Signifikanz:

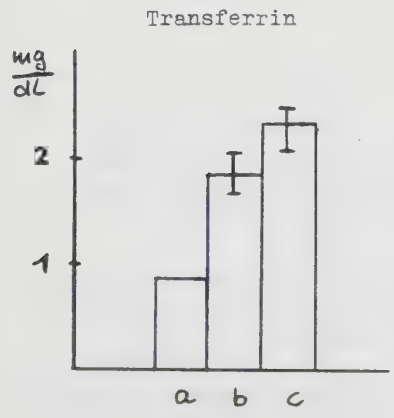
Merkmal	MS mit Schub		MS ohne Schub		U-Test
	Median	95% - VB	Median	95% - VB	2p
Alter (a)	28	21 - 47	48	36 - 59	++
Liquor Transferrin (mg/dl)	1,83	1,64-2,03	2,33	2,07-2,43	++
Liquor IgA (mg/dl)	0,565	0,40-0,91	0,85	0,76-1,26	+

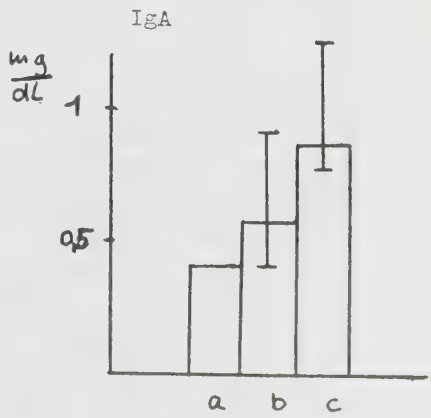
Tab.: 5 (Johannes)

95% - VB: 95% - Vertrauensbereich;
+ : $0{,}05 \geq 2p > 0{,}01$;
++ : $0{,}01 \geq 2p > 0{,}001$;
+++ : $2p \leq 0{,}001$
(2-seitiger Test)

Mithin unterscheiden sich schubförmiger und nicht schubförmiger Verlauf der MS anhand dieser ausgewerteten Daten lediglich im Liquor-Transferrin und Liquor-IgA und zwar derart, daß beide Werte in beiden Diagnosegruppen deutlich über dem jeweiligen Literatur-Normwert liegen.

a: Literatur-Normwert
b: MS mit Schub
c: MS ohne Schub





Zur weiteren Auswertung wurden unter Weglassung der beiden letzten Subgruppen "Kontrollgruppe" und "Sonstige" die verbleibenden 160 Patienten in die zwei Subgruppen "Entzündliche" und "Nicht Entzündliche" Erkrankungen zusammengefaßt.

Merkmal	Gruppe	n	Median	Vertrauensbereich	2p
S-Prae-Albumin	Entzündl.	89	26	23 - 29	+
	Nicht Entz.	69	23	20 - 26	
S-Al-Anti-trypsin	Entzündl.	89	310	285 - 338	+++
	Nicht Entz.	68	372	346 - 398	
Serum Albumin	Entzündl.	90	3975	3737 - 4124	+++
	Nicht Entz.	68	3249	3123 - 3665	
S-Trans-ferrin	Entzündl.	86	256	245 - 270	++
	Nicht Entz.	65	225	210 - 245	
S-A2-Makroglob.	Entzündl.	89	199	185 - 226	+
	Nicht Entz.	70	175	163 - 202	
L-Caer.-plasmin	Entzündl.	44	0,33	0,25 - 0,44	+
	Nicht Entz.	23	0,17	0.10 - 0,24	
Liquor IgG	Entzündl.	89	4,9	3,4 - 5,9	+
	Nicht Entz.	68	3,4	2,9 - 4,0	
L-Bl.-Globulin	Entzündl.	56	0,50	0,44 - 0,66	+++
	Nicht Entz.	37	0,20	0,15 - 0,38	
Index IgG/Alb.	Entzündl.	89	0,77	0,69 - 0,98	+
	Nicht Entz.	66	0,65	0,56 - 0,73	

Tab.: 6 (Johannes)

Wie ersichtlich liegen die Median-Werte vorstehender Variablen, bis auf Serum-Al-Antitrypsin, in der "Entzündlichen" Gruppe signifikant über denen der "Nicht-Entzündlichen" Gruppe.

Zur weiteren Aufdifferenzierung wurden aus der "Entzündlichen" Gruppe zwei neue Subgruppen gebildet: "Entzündliche Subgruppe" und "Infektiöse Subgruppe".

Merkmal	Gruppe	n	Median	Vertrauensbereich	2 p
Serum Prae-Albumin	Entzündl.	55	29,0	25,9 - 31,1	***
	Infekt.	34	23,0	20,0 - 25,4	***
	Nicht Entz.	69	23,0	20,0 - 26,0	
Serum A1-Anti-trypsin	Entzündl.	55	310	271 - 335	***
	Infekt.	34	316	283 - 411	
	Nicht Entz.	68	373	346 - 398	
Serum Albumin	Entzündl.	55	4156	3999 - 4364	***
	Infekt.	35	3488	3224 - 3745	***
	Nicht Entz.	68	3240	3123 - 3365	
Serum Trans-ferrin	Entzündl.	51	268	245 - 285	*
	Infekt.	35	230	210 - 265	***
	Nicht Entz.	65	226	210 - 245	
Serum Caerulo-plasmin	Entzündl.	55	36	32 - 40	*
	Infekt.	35	44	30 - 50	*
	Nicht Entz.	70	38	36 - 41	
Serum Ig G	Entzündl.	55	1038	960 - 1209	*
	Infekt.	35	1033	884 - 1170	
	Nicht Entz.	60	960	882 - 1060	
Liquor A1-Anti-trypsin	Entzündl.	53	1.47	1,20 - 1.82	**
	Infekt.	34	2,16	1,71 - 3,55	**
	Nicht Entz.	65	2,01	1,62 - 2,62	
Liquor Albumin	Entzündl.	55	17,0	14,0 - 21,2	*
	Infekt.	35	21,0	18,0 - 33,3	*
	Nicht Entz.	68	17,5	15,1 - 20,0	
Liquor Caerulo-plasmin	Entzündl.	26	0,38	0,29 - 0,46	**
	Infekt.	18	0,17	0,08 - 0,53	
	Nicht Entz.	23	0,17	0,10 - 0,24	
Liquor Ig G	Entzündl.	55	4,6	3,1 - 6,2	*
	Infekt.	34	5,1	3,4 - 8,9	
	Nicht Entz.	68	3,4	2,9 - 4,0	
Liquor B 1 A-Globulin	Entzündl.	33	0,5	0,30 - 0,73	***
	Infekt.	23	0,4	0,14 - 0,67	
	Nicht Entz.	37	0,2	0,15 - 0,38	

Merkmal	Gruppe	n	Median	Vertrauensbereich	2 p
Liquor	Entzündl.	15	1,16	0,95 - 1.46	
B2-Mikro-	Infekt.	16	2,37	1,31 - 3,32	+
Globulin	Nicht Entz.	47	1,37	1,05 - 1,51	+
Quotient	Entzündl.	55	4,35	3,32 - 5,42	
Albumin	Infekt.	35	5,83	5,18 - 8,99	+++
Liqu./S.	Nicht Entz.	68	5,26	4,68 - 6,74	+
Index	Entzündl.	55	1,00	0,71 - 1,19	
IgG/	Infekt.	34	0,66	0,51 - 0,78	++
Albumin	Nicht Entz.	66	0,65	0,56 - 0,73	+++
Quotient	Entzündl.	55	0,26	0,20 - 0,31	
Liquor	Infekt.	34	0,20	0,14 - 0,25	+
IgG/Alb.	Nicht Entz.	66	0,20	0,18 - 0,22	+

Tab.: 7 (Johannes)
Die Signifikanzangaben haben bei dem Vergleich nur Orientierungswert, da mehrere Vergleiche am gleichen Datenmaterial den Signifikanzwert erhöhen.

Bis auf Serum-Caeruloplasmin, Liquor-Albumin, Liquor-IgG und Liquor-B2-Mikroglobulin weisen die restlichen Variablen die "Entzündliche Subgruppe" als signifikant verschieden von der "Infektiösen Subgruppe" und/oder "Nicht Entzündlichen" Gruppe aus.

Infektiös: ZNS-Virus-Erkrank. n = 35
Eitrige Meningitis
Tub. Meningitis

Entzündl.: MS mit Schub n = 55
MS ohne Schub
Polyradiculitis

Als letzte Aufdifferenzierung wurden die Subgruppen "MS", "Rest Entzündliche" und "Nicht Entzündliche" gebildet.

Merkmal	Gruppe	n	Median	Vertrauensbereich	2 p
Serum Prae-Albumin	MS	40	28,8	25,9 - 33,0	**
	Rest Entz.	49	23,0	22,7 - 26,0	
	Nicht Entz.	69	23,0	20,0 - 26,0	***
Serum Al-Anti-trypsin	MS	40	285,0	264 - 316	*
	Rest Entz.	49	335,0	287 - 379	
	Nicht Entz.	68	372,5	346 - 398	***
Serum Albumin	MS	40	4182	4015 - 4380	***
	Rest Entz.	50	3682	3315 - 3837	
	Nicht Entz.	68	3249	3123 - 3665	***
Serum Trans-ferrin	MS	37	268	245 - 303	*
	Rest Entz.	49	245	220 - 269	
	Nicht Entz.	65	225	210 - 245	***
Serum Caerulo-plasmin	MS	40	33,5	30,0 - 38,0	**
	Rest Entz.	50	43,0	39,0 - 47,0	
	Nicht Entz.	70	38,0	36,0 - 41,0	*
Serum Ig A	MS	40	215	166 - 263	
	Rest Entz.	50	253	205 - 312	*
	Nicht Entz.	70	254	224 - 294	
Serum Ig G	MS	40	1097	938 - 1309	
	Rest Entz.	50	1024	930 - 1169	*
	Nicht Entz.	69	960	882 - 1069	
Serum B 1 A-Globulin	MS	39	83	73 - 95	**
	Rest Entz.	49	105	90 - 117	
	Nicht Entz.	69	96	87 - 106	*
Serum A2-Makro-Globulin	MS	40	220	188 - 244	
	Rest Entz.	49	193	160 - 231	*
	Nicht Entz.	70	175	163 - 202	
Liquor Al-Anti-trypsin	MS	38	1,36	1,17 - 1,74	***
	Rest Entz.	49	2,15	1,82 - 2,84	
	Nicht Entz.	65	2,01	1,62 - 2,62	***
Liquor Albumin	MS	40	15,0	12,1 - 18,0	***
	Rest Entz.	50	23,5	18,0 - 32,0	
	Nicht Entz.	68	17,5	15,1 - 20,0	**

Merkmal	Gruppe	n	Median	Vertrauensbereich	2 p
Liquor Trans-ferrin	MS	37	2,07	1.89 - 2,31	**
	Rest Entz.	49	2,47	2,19 - 2,92	*
	Nicht Entz.	64	2,06	1,88 - 2,49	
Liquor Caerulo-plasmin	MS	19	0,30	0,25 - 0,44	**
	Rest Entz.	25	0,39	0,10 - 0,51	
	Nicht Entz.	23	0,17	0,10 - 0,24	
Liquor Ig G	MS	40	4,4	2,9 - 6,2	*
	Rest Entz.	49	5,1	3,8 - 6,5	
	Nicht Entz.	68	3,4	2,9 - 4,0	
Liquor B 1 A-Globulin	MS	22	0,58	0,50 - 0,73	***
	Rest Entz.	34	0,44	0,20 - 0,70	*
	Nicht Entz.	37	0,20	0,15 - 0,38	
Liquor A2-Makro-Globulin	MS	15	0,38	0,28 - 0,45	*
	Rest Entz.	25	0,48	0,31 - 0,89	
	Nicht Entz.	18	0,51	0,30 - 0,70	
Quotient Albumin Liqu./S.	MS	40	3,56	3,20 - 4,59	***
	Rest Entz.	50	6,49	5,22 - 8,08	
	Nicht Entz.	68	5,26	4,68 - 6,74	***
Index Ig G / Albumin	MS	40	1,13	0,79 - 1,49	***
	Rest Entz.	49	0,65	0,54 - 0,77	
	Nicht Entz.	66	0,65	0,56 - 0,73	***
Quotient Liquor Ig G/Alb.	MS	40	0,29	0,23 - 0,39	**
	Rest Entz.	49	0,19	0,15 - 0,24	
	Nicht Entz.	66	0,20	0,18 - 0,22	**

Tab.: 8 (Johannes)

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Resultate in Form von Balkendiagrammen. Aufgetragen sind hier der arithmetische Mittelwert $\pm$ einfache Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

a : MS
b : Rest Entzündliche
c : Nicht Entzündliche

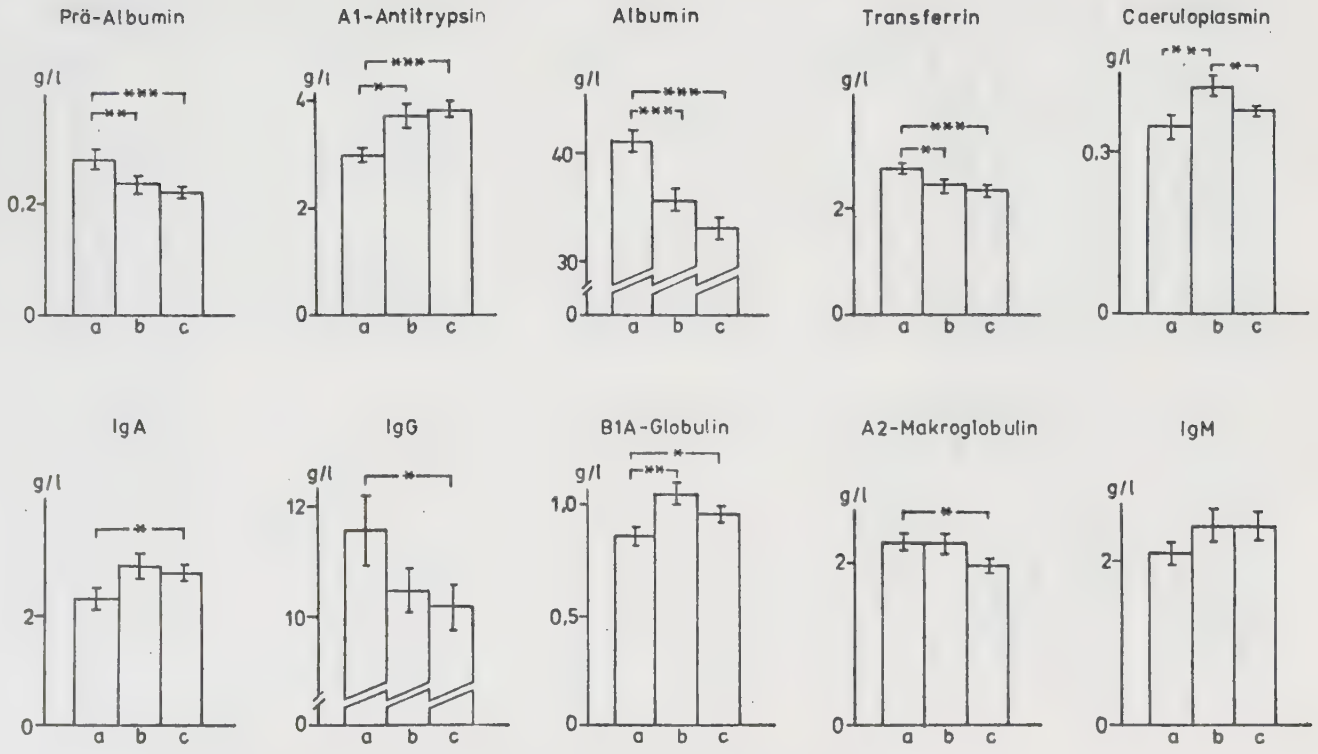


Abb. 1: Histogramme der Serum-Proteinkomponenten (Johannes)

Abbildung 1 enthält die Werte im Serum, sämtlich angegeben in g/l (!), jedoch sind der Albumin- und IgG-Koeffizient mit dem Faktor 1 000 multipliziert.

Wie ersichtlich differiert die MS-Gruppe im Serum durch Prä-Albumin, Al-Antitrypsin, Transferrin und BlA-Globulin deutlich, weniger deutlich durch Caeruloplasmin und IgG von den beiden anderen Gruppen, wobei anzumerken ist, daß sich sämtliche Werte im Normbereich bzw. an der Grenze (Al-Antitrypsin) bewegen.

a : MS
b : Rest Entzündliche
c : Nicht Entzündliche

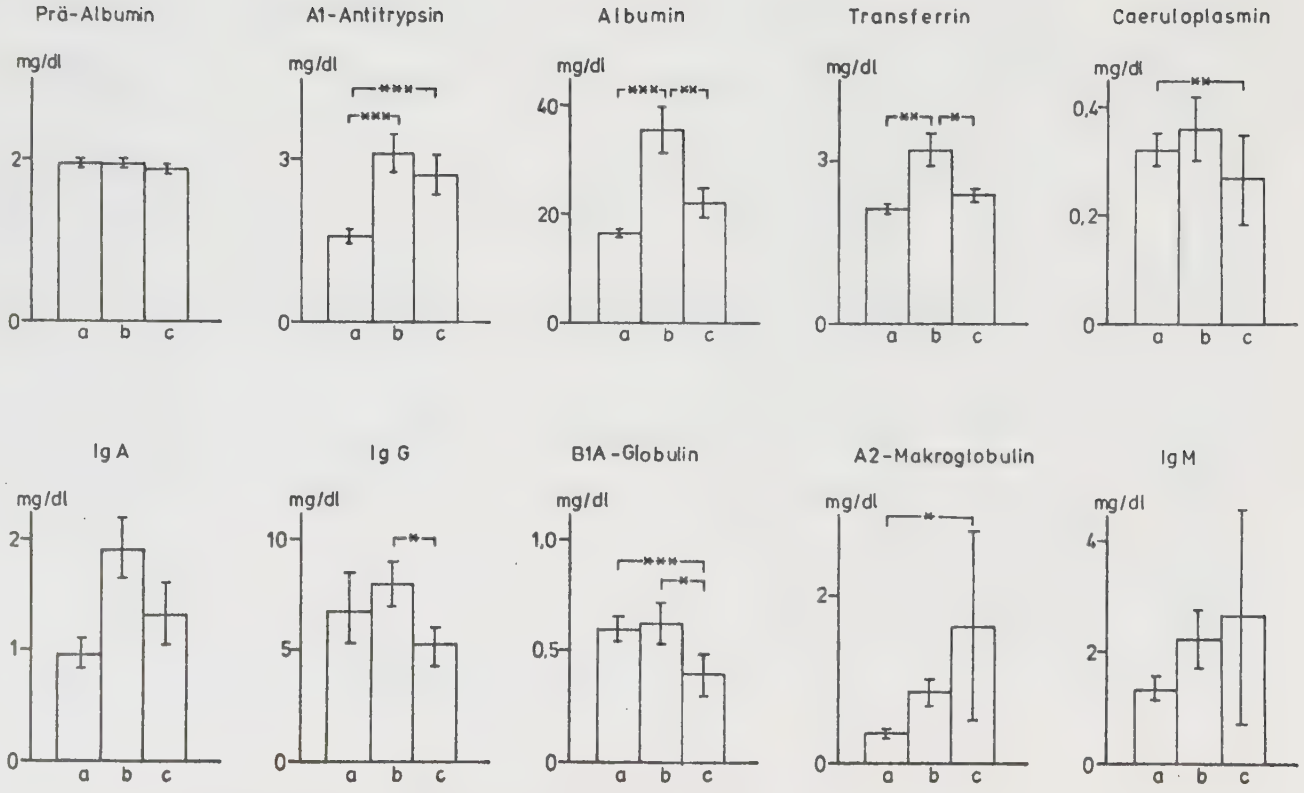


Abb. 2: Histogramme der Liquor-Proteinkomponenten (Johannes)

Abbildung 2 zeigt die Werte im Liquor, hier durchgehend in mg/dl (!).

Im Liquor findet sich diese Eindeutigkeit nur beim Al-Antitrypsin, welches bei den an MS-Erkrankten gegenüber der Gruppe der "Rest Entzündlichen" und der "Nicht Entzündlichen" deutlich niedrigere Werte annimmt.

Nach den Literatur-Normbereichen sind Albumin in der Gruppe "Rest Entzündliche", Transferrin, Caeruloplasmin und IgG in allen drei Gruppen sowie A2-Makroglobulin in den Gruppen "Rest Entzündliche" (obere Grenze) und "Nicht Entzündliche" erhöht.

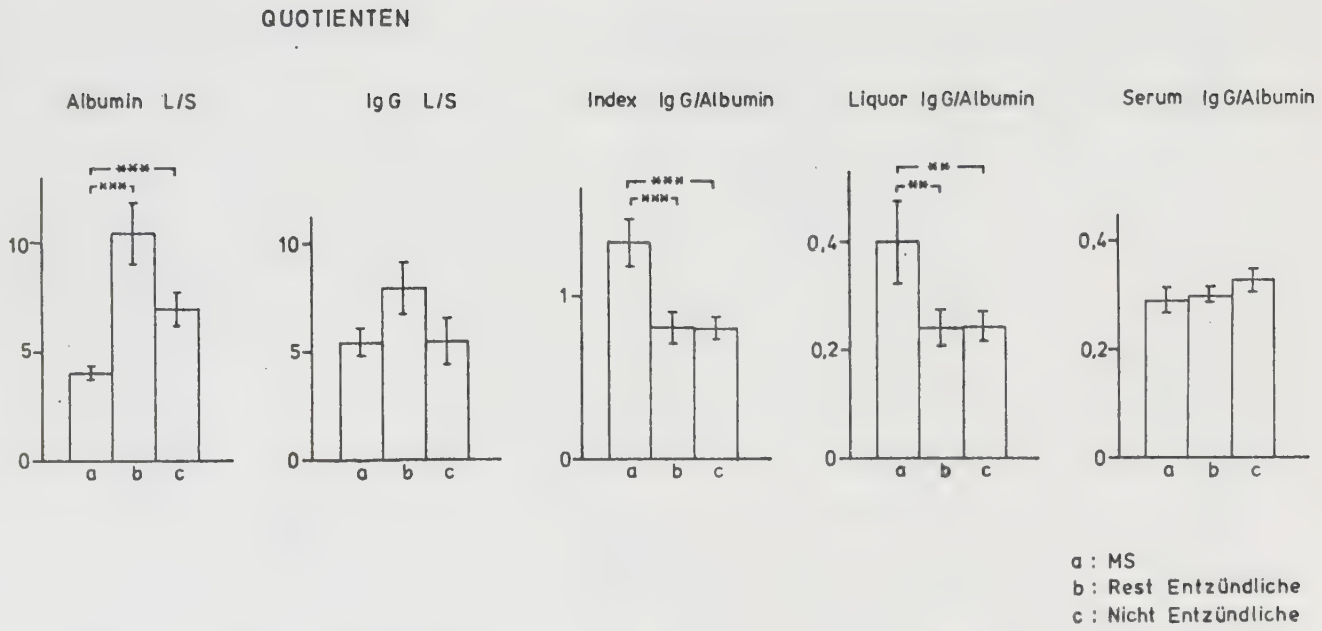


Abb. 3: Histogramme der Quotienten (Johannes)

Abbildung 3 zeigt die Werte der fünf Quotienten (sämtlich dimensionslos).

Im Falle der Quotienten findet sich ein eindeutiges Resultat:

Der IgG-Index und der Quotient Serum-IgG zu Serum-Albumin sind zur Differenzierung der Subgruppen "MS", "Rest Entzündliche" und "Nicht Entzündliche" ungeeignet. Wohl aber läßt sich die "MS"-Gruppe signifikant von den beiden anderen durch den Albumin-Koeffizienten, den IgG-Index und den Quotienten Liquor-IgG zu Liquor-Albumin separieren. Maßgeblich ist das Verhältnis von Liquor-IgG und Liquor-Albumin zueinander. In der "MS"-Gruppe sind IgG erhöht und Albumin normal, in den beiden anderen Gruppen sind beide Variablen erhöht bzw. an der oberen Grenze des Normbereichs (Albumin).

Subgruppe	IgG - Index		
	n	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$
MS mit Schub	18	1,25	0,18
MS ohne Schub	22	1,39	0,23
Polyradiculitis	15	0,75	0,08
ZNS-Virus-Erkrankungen	22	0,94	0,22
Eitrige Meningitis	8	0,67	0,05
Tuberkulöse Meningitis	4	0,54	0,08
Epilepsie	19	0,80	0,10
Contus. o. Blutung	9	0,93	0,41
Infarkt o. Blutung	20	0,77	0,08
Infarkt m. Blutung	5	0,91	0,17
Myatr. Lat. Sklerose	9	0,75	0,19
Myastenia gravis	4	0,67	0,12
Kontroll-Gruppe	13	0,71	0,06
Sonstige	8	0,67	0,07

Tab.: 9

Hinsichtlich des IgG-Index, dessen Werte für alle 14 Diagnosegruppen hier nochmals aufgeführt wurden, fällt auf, daß sich die MS-Gruppen deutlich von allen anderen Gruppen abheben. Legt man die von Link (zitiert nach Clausen et al.) gewählte obere Normgrenze des IgG-index von 0,58 zugrunde, so ist lediglich die Subgruppe "tuberkulöse Meningitis" normal; setzt man nach Clausen die Grenze auf 0,85 herauf, so sind die Gruppen "Polyradiculitis", "Eitrige" und "Tuberkulöse Meningitis", "Epilepsie", "Infarkt ohne Blutung", "Myatrophe Leteralsklerose", "Myastenia gravis", "Kontrollgruppe" und "Sonstige" normal.

Zählt man die Häufigkeiten entsprechend obiger Grenzen für alle Subgruppen aus, so erhält man nachfolgende 2x2- bzw. 2x12-Feldertafeln:

IgG - Index						
Diagnose	≤ 0,58	> 0,58	Summe	≤ 0,85	> 0,85	Summe
MS mit	2	16	18	8	10	18
ohne	2	20	22	7	15	22
Summe	4	36	40	15	25	40

IgG - Index						
Diagnose	≤ 0,58	> 0,58	Summe	≤ 0,85	> 0,85	Summe
Polyradiculitis	8	7	15	9	6	15
ZNS-Virus-Erkr.	8	14	22*	16	6	22*
Eitrige Mening.	3	5	8	7	1	8
Tub. Mening.	3	1	4	4	-	4
Epilepsie	7	12	19*	14	5	19*
Contus o. Blut.	6	3	9+	7	2	9+
Infarkt o. Blut.	8	12	20	14	6	20
Infarkt m. Blut.	2	3	5	2	3	5
Myat.lat.Skler.	3	6	9	8	1	9
Myast. gravis	2	2	4	3	1	4
Kontrollgruppe	5	8	13	10	3	13
Sonstige	4	4	8	6	2	8
Summe	59	77	136	100	36	136

Tab.: 10

*) 1 Patient ohne Wert

+) 2 Patienten ohne Werte

90% der MS-Kranken haben einen IgG-Index → 0.58, 62.5% → 0.85. Für die restlichen Subgruppen erhält man praktisch eine Gleichverteilung um den Grenzwert 0.58, während 3/4 der Patienten unterhalb 0.85 liegen.

Da die erste statistische Auswertung noch nicht das erwünschte Ergebnis verbesserter diagnostischer Möglichkeiten brachte, war ein zweiter Versuch mit einer etwas weitergehenden statischen Methode gerechtfertigt. Erst anschließend sollen dann die Ergebnisse beider Auswertungen diskutiert werden.

Abb.: 4

Die wichtigsten Ergebnisse der ersten Auswertung:

	IgG-Index	Liquor $\frac{\text{IgG}\ (\ )}{\text{Alb}\ (N)}$	Liquor-Transferrin	Liquor-IgA
Multiple Sklerose	↑ »0,5	↑	——	——
mit Schub	——	——	↑	↑
ohne Schub	——	——	↑	↑

Die MS im Vergleich mit den zusammengefaßten Gruppen "Rest Entzündliche" und "Nicht Entzündliche":

	Serum					Liquor
	Prä-Alb	AAT	Alb	Transf.	Bl-A-Glob.	AAT
MS	↑	↓	↑	↑	↓	N
Rest Entz.	——	—	—	——	——	⇑
Nicht Entz.	——	—	—	——	——	⇑

Serumwerte im Normbereich

Die MS-Gruppen sind von den Gruppen "Rest Entzündliche" und "Nicht Entzündliche" durch einen deutlich höheren IgG-Index und ein größeres Verhältnis von Liquor-IgG zu Liquor-Albumin zu unterscheiden. Desgleichen waren einzelne Proteinfraktionen (Präalbumin, Albumin, Transferrin) im Serum erhöht. Im Liquor war dagegen das Al-Antitrypsin im Normalbereich, bei den Gruppen "Rest Entzündliche" und "Nicht Entzündliche" stark erhöht.

Schubförmiger und nicht schubförmiger Verlauf der MS unterscheiden sich anhand dieser ausgewerteten Daten lediglich im Liquor-Transferrin und Liquor-IgA dadurch, daß beide Werte in beiden Diagnosegruppen deutlich über dem Literatur-Normwert liegen.

4.2 Statistische Auswertung

4.2.1 Patientengut

Zu den 181 Patientendaten der ersten statistischen Auswertung kamen noch 16 Patienten hinzu, so daß sich die Gesamtzahl der Proteinanalysen im Serum und Liquor auf 197 erhöhte.

An unterscheidbaren Patientengruppen ließen sich folgende Erkrankungstypen feststellen:

Nr.	Diagnose	Stichproben-umfang
1.	Multiple Sklerose im Schub	22
2.	Multiple Sklerose chron. progred.	27
3.	Viruserkrankungen des ZNS (Meningitis, Enzphalitis, Myelitis)	23
4.	Polyradiculitis	17
5.	Eitrige Meningitis	8
6.	Tuberkulöse Meningitis	4
7.	Epilepsie	23
8.	Hirnkontusion (SHT) ohne Blutungen	12
9.	Cerebrovasculäre Prozesse ohne Blut.	20
10.	Cerebrovasculäre Prozesse mit Blut.	6
11.	Myatrophe Lateralsklerose	9
12.	Myasthenia gravis	6
13.	Kontrollgruppe (ohne relev. Erkrank.)	14
14	Einzelfälle ohne statist. Relevanz	8
	insgesamt	197

Tab.: 11

4.2.2 Problemstellung

(1) $$\text{Liquor-IgG-Index} = \frac{\text{Liquor-IgG}}{\text{Serum-IgG}} : \frac{\text{Liquor-Albumin}}{\text{Serum-Albumin}}$$

Ein deutlicher Anstieg deses Indexes (1) über 0.5 beweist, daß sich eine Liquor-IgG-Erhöhung unabhängig vom Serum-IgG entwickelt hat und außerdem nicht durch eine gesteigerte Schrankenpermeabilität (gemessen am Liquorübertritt der Albumine) bedingt ist.

Ähnlich kann dieser Index natürlich auch für die anderen Makroproteine gebildet werden. Bei gesunden Versuchspersonen kann nach Untersuchungen von Felgenhauer davon ausgegangen werden, daß dieser Index (1) für alle Proteine in bezug zum Logarithmus des Molekulargewichts grob eine Regressionsgerade beschreibt. Es besteht nun die vorläufige Arbeitshypothese (Frage), daß (ob) wesentliche Abweichungen von dieser Geraden bzw. deren Neigungswinkel bestimmte Krankheiten, insbesondere des ZNS oder Krankheitstypen insofern indiziert, als sie zu einer Verbesserung der Diagnose führen.

Fateh-Moghadam hat aufgrund zahlreicher Befunde bemerkt, daß bei gesunden Probanden eine Tendenz besteht, daß sich die Liquor-Serum-Relation in bezug zu den entsprechenden Molekulargewichten bei logarithmischer Skalierung auf einer Geraden bewegt, die mittels der Regressionsanalyse bestimmt werden kann. Größere Abweichungen davon schienen auf Störungen der Schranke oder autochthone Vermehrungen/Verminderungen im Serum oder im Liquor und folglich auf bestimmte Erkrankungen hinzuweisen. Im Rahmen der vorliegenden Studie soll auch diese Frage überprüft werden.

Gerechnet wurden die Befunde auf einer Burroughs 7 800 am Rechenzentrum der Hochschule der Bundeswehr München mit Hilfe des statistischen Programmpakets SPSS sowie einiger kleinerer Spezialprogramme.

4.2.3 Stichprobenmaterial

Wie in der klinischen Forschung leider üblich, handelt es sich hier in keiner Weise um eine zufällige Stichprobe, nicht einmal für die Kontrollgruppe der Nichterkrankten. Es ist auch nicht ganz sicher, ob nicht ein Teil der für gesund Erachteten latente Erkrankungsbilder besaß, ein Effekt, den man erst bei Stichproben von der Größe über 50 (für die Kontrollgruppe) einigermaßen vernachlässigen darf.

Da auch die einzelnen Krankheitsgruppen z.T. nur sehr kleine Stichproben aufwiesen, schien uns eine zusätzliche Analyse mit zusammengefaßten Gruppen sinnvoll, so daß wenigstens Gruppengrößen von mindestens 10 erreicht werden konnten. Es schien wenig ratsam, die Gruppe der Einzelerkrankungen ohne statistische Relevanz zu den zusammengefaßten Pools zuzuordnen, da hier meistens die klinisch interessantesten, aber ohne klare Diagnostik nicht einer der andern Gruppen zuordnungsfähigen Erkrankungen vorliegen.

Bei der Zusammenfassung wurden folgende Gruppen gebildet:

Nr.	Diagnose	Stichprobenumfang	
1	Multiple Sklerose (ges.)	49	Entzündliche
2	Polyradiculitis	17	
3	ZNS-Viruserkrankung	23	
4	Bakterielle Meningitis	12	
5	Epilepsie	23	Nicht Entzündliche
6	Hirnkontusion (SHT)	12	
7	Cerebrovasculäre Prozesse	26	
8	Myatrophe lateralsklerose	9	
9	Kontrollgruppe	14	
	Summe n =	189	

Tab.: 12

Sollten typische Muster der Abweichungen etwa bei entzündlichen oder nur bestimmten entzündlichen Erkrankungen des ZNS auftreten, wie dies z.T. aufgrund frühere Befunde hypothetisch vermutet wird, dann steht zu erwarten, daß dies in der Fein- oder Grobanalyse gestützt würde.

Aus dem Klinikum Großhadern liegen für 197 Patienten (davon 14 ohne relevante Erkrankung) die Proteinanalysen für Serum und Liquorkonzentration folgender zehn Proteine (aus den Jahren 1976 - 1978) vor:

Nr.	Protein	M.G. i.T.	Kurzbez.	Normbereiche Serum	Liquor
1	Prae-Albumin	55	palb	10 - 40	1,2 - 1,8
2	Al-Antitrypsin	54	al	200 - 400	0,5 - 1,6
3	Albumin	66	alb	3500 - 5500	14 - 20
4	Transferrin	77	traf	200 - 400	1 - 3
5	Coeruloplasmin	132	coplas	15 - 60	0,1 - 0,4
6	IgG	160	igg	800 - 1800	2 - 4
7	IgA	150	iga	90 - 450	0,1 - 0,6
8	B1A-Globulin	250	bl	55 - 120	0,15- 0,35
9	A2-Makroblobulin	725	a2	150 - 420	0,1 - 0,5
10	IgM	950	igm	60 - 280	< 0,1

Tab.: 13

Darüberhinaus wurde für jeden Patienten die beste Regressionsgerade durch die Punkte (= Zahlenpaare) ermittelt, die man erhält, wenn man auf der Abszisse die Logarithmen der Molekulargewichte und auf der Ordinate die Logarithmen der Proteinrelation (gegeben durch den Koeffizienten (1)) aufträgt. Für Albumin beträgt dieser Wert selbstverständlich immer 2 = log 100 (%) - s. Tabelle-. Für diese standardisierte Regressionsgerade wird der Neigungswinkel α sowie der Korrelationskoeffizient zwischen "Molekulargewicht" und "Relative Proteinrelation" angegeben.

Hierzu folgendes Beispiel:

EINSENDER : 65

P R O T E I N E - SERUM/LIQUOR

DATUM 26.4.78

BEZOGEN AUF ALBUMIN

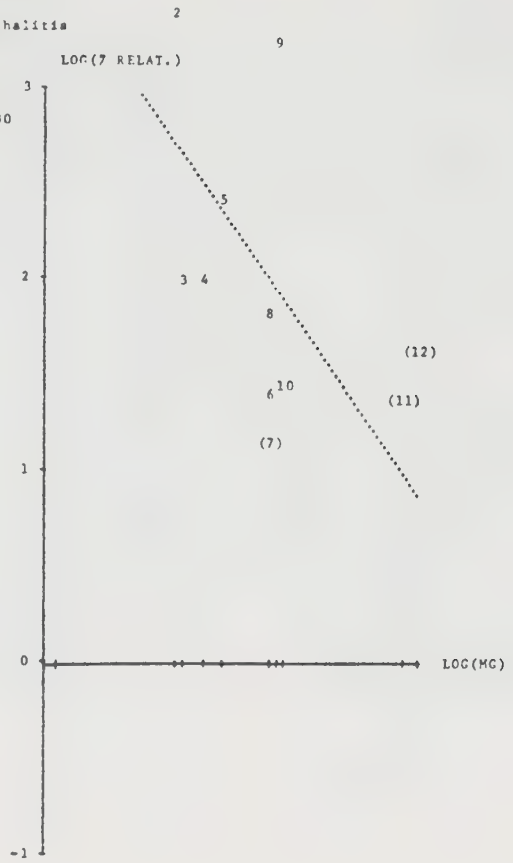
DIAGNOSE :Meningoencephalitis

SERUM VOM 25.1.77
LIQUOR VOM 25.1.77
GES.-EIW.I.S.

AUSG.-VOLUMEN (ML) 5
ENDVOLUMEN (UL) 5000
KONZ.-GRAD : 1
GES.EIW.I.L.26 mg%

P R O T E I N E - - B E F U N D

P R O T E I N	KONZENTRATION I.SERUM MG%	I.LIQUOR MG%	PROT.-RELATION ABSOL. *100	RELAT. %
1.B2-MIKROGLOBULIN	16.4	9.33	5675.1	16750.5
2.PRAE-ALBUMIN	23.0	1.90	826.0	2438.2
3.A1-ANTITRYPSIN	283.0	0.93	32.8	96.9
4.ALBUMIN	3837.0	13.0	33.8	100.0
5.TRANSFERRIN	220.0	1.09	90.4	266.9
6.COERULOPLASMIN	24.0	0.02	8.3	24.5
7.IG A	321.0	(0.15)	(4.67)	(13.79)
8.IG G	884.0	2.00	22.6	66.7
9.IG E	34.0	2.00	588.2	1736.1
10.B1A-GLOBULIN	76.0	0.07	9.2	27.1
11.A2-MAKROGLOBULIN	191.0	(0.15)	(7.85)	(23.17)
12.IG M	105.0	(0.15)	(14.28)	(42.16)



NEIGUNGSWINKEL ALPHA' = 54.8
KORRELATIONSKOEFFIZIENT = 0.70834

BEURTEILUNG :

4.2.4 Methoden der Datenanalyse

Zur gleichzeitigen Analyse mehrerer Kriterienvariablen bei mehreren Gruppen wie im vorliegenden Fall eignet sich - bei dem Bestehen von annähernd Intervallskalen - die multiple Diskriminanzanalyse. Dabei können eine große Anzahl von Gruppen nach mehreren Kriterien (wie etwa verschiedene Immunglobulingehalte, Liquor-Serum-Indizes etc.) unterschieden werden, so daß es möglich wird,

.1 die besten Prädiktoren zur Gruppenunterscheidung zu ermitteln;

.2 die Wahrscheinlichkeit der richtigen und der möglichen falschen Gruppenzuordnungen anzugeben;

.3 die relative Bedeutung der einzelnen Prädiktoren (=Vorhersageinstrument) numerisch zu präzisieren.

Bei der vorliegenden Problemstellung kann mit Hilfe der MULTIPLEN DISKRIMINANZANALYSE festgestellt werden, wie gut aufgrund der unterschiedlichen Serum-Liquor-Relationen bei den verschiedenen Krankheitsgruppen (s. Tabelle 15) unter Zuhilfenahme noch weiterer Randmerkmale auf eine der 14 Diagnosen geschlossen werden kann. Auf diese Weise kann zwar nicht eine Kausalitätshypothese belegt werden, es können jedoch wertvolle Hinweise zur Differentialdiagnose vor allem bei den Erkrankungen gegeben werden, bei denen eine zuverlässige Abgrenzung zu anderern neurologischen Erkrankungen schwierig oder zuweilen unmöglich ist.

Ausgewählte Variablenbasis ist:

Serumkonzentration (absolut), Liquorkonzentration (absolut) Liquor-Serum-Relation (absolut), Liquorindex (= Liquor-Serum-Relation bezogen auf die ALBUMIN-Relation);

Alfa (= Winkel der Regressionsgeraden durch die Punktpaare, die durch die Logarithmen der Molekulargewichte einerseits, durch die Log. der Proteinrelation andererseits entstehen)

Alter, die Anzahl d.. hochsignifikanter Abweichungen von der genannten Regressionsgeraden für die einzelnen in Tab.1 wiedergegebenen Proteine.

4.2.5 Ergebnisse der Analysen

Da die vorliegenden Stichproben nicht sehr groß waren, stand in einigen Fällen eine sehr große Unsicherheit des Ergebnisses zu befürchten. Aus diesem Grunde wurde versucht, einige Krankheitsgruppen zusammenzufassen, wie dies in Tabelle 12 wiedergegeben ist. Um jedoch spezielle Besonderheiten nicht evt. zu übersehen, wurce außerdem eine Diskriminanzanalyse der 14 Einzeldiagnosen von Tabelle 11 vorgenommen. Dabei sind allerdings alle die Gruppen mit besonderer Vorsicht zu betrachten, bei denen die Stichprobenumfang nicht über 10 liegt.

Vorstudien zeigten, daß die Angabe einzelner Abweichungen von der Regressionsgeraden keinen diagnostischen Wert besaß, lediglich bei IgA in geringem Umfang. Hingegen konnten durch die Addition aller positiven Abweichungen (= D_{pos}) und aller negativen Abweichungen (=D_{neg}) von der Regressionsgeraden bessere Prädiktoren für die Diskriminanzanalysen gewonnen werden.

Sowohl für die differenzierte Gruppierung wie für die zusammengefaßten Gruppen wurden je drei Diskriminanzanalysen durchgeführt, wobei jeweils folgende Variablen ausgewählt wurden (als Prädiktoren):

D_{iga}	=	standardisierte Abweichung von der Regressionsgeraden
D_{pos}	=	Zahl aller positiven sign.(5%) Abweichungen von der Regressionsgeraden
D_{neg}	=	Zahl aller negativen sign.(5%) Abweichungen von der Regressionsgeraden
KOR	=	einfache Korrelation zwischen dem Log. des Molekulargewichts und dem Log. der Liquor-Serum-Relation
ALFA	=	Winkel der Regressionsgeraden
GES	=	Geschlecht des Patienten
ALTER	=	Alter des Patienten

Tab.: 14

Bei der zweiten Diskriminanzanalyse standen folgende Prädiktoren zur Auswahl:

PRA 1	= Liquor mg% / Serum mg%	bei Präalbumin
PRA 2	= "	A1-Antitrypsin
PRA 3	= "	Albumin
PRA 4	= "	Transferrin
PRA 5	= "	Coeruloplasmin
PRA 6	= "	IgA
PRA 7	= "	IgG
PRA 8	= "	B1A-Globulin
PRA 9	= "	A2-Makroglobulin
PRA1o	= "	IgM
KOR	= Korrelation zwischen Mol.gew. u.Liq.-Ser.Relation	
ALFA	= Winkel der Regressionsgeraden	
GES	= Geschlecht	
ALTER	= Alter	

Tab.: 15

Bei der dritten Diskriminanzanalyse wurden schließlich die relativen Relationen als Prädiktoren der Unterschiede geprüft:

Tab.: 16:

PRR 1	= 100 · PRA 1 /	PRA 3(=Albumin)
PRR 2	= 100 · PRA 2 /	PRA 3
PRR 4	= 100 · PRA 4 /	PRA 3
....	.....	
PRR1o	= 100 · PRA1o /	PRA 3
KOR	= Korrelation zw. Mol.gew. und Liquor-Serum-Relation	
ALFA	= Winkel der Regressionsgeraden	
GES	= Geschlecht	
ALTER	= Alter	

PRR3 wurde natürlich nicht berücksichtigt, weil dies ja wegen der Konstruktion von PRR immer gleich 100 (%) und damit konstant sein muß.

4.5.1 Diskriminanzanalysen der 14 Gruppen von Tabelle 11

Bei der Berücksichtigung der sieben Prädiktoren (I) wird im Rahmen der vorliegenden Stichprobe eine Zuordnung möglich, die im Durchschnitt bei 27 % der Fälle mit den tatsächlichen Gruppen übereinstimmt. Dieser nicht sehr hohe Wert wird allerdings bei einigen Erkrankungen erheblich übertroffen.

Tabelle 17 zeigt die einzelnen Vorhersagewahrscheinlichkeiten in % aufgrund der drei verschiedenen Variablensätze I - III in den 14 Gruppen. Häufig deuten die Indikatoren mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit noch auf ein anderes Krankheitssymptom (andere Gruppe). Falls dies zutraf, wurde (aus differentialdiagnostischen Gründen) ein entsprechender Vermerk dahinter in Klammern angegeben.

Tabelle 17: Vorhersagewahrscheinlichkeit in % der Gruppen aufgrund der drei Variablenkomplexe = Prädiktoren I - III: (Pelka)

	Gruppe	%	I	%	II	%	III
1	Schubw. MS	9	(18% → Gr. 14)	32	(23% → Gr. 12)	23	(je 23% → Gr.4,11)
2	chron. MS	44		60		44	
3	ZNS-Virus	18	(22% → Gr. 10)	17		39	
4	Polyradiculitis	47		30		41	
5	Eitr.Mening.	50		38	(25% → Gr. 9)	75	
6	Tuberk.Mening.	75		50		50	
7	Epilepsie	0	(17% → Gr. 6)	5	(22% → Gr.10)	18	(22% → Gr.10)
8	Hirnkont.	33		42		25	
9	Cerebro o.Bl.	15	(25% → Gr. 6)	30	(20% → Gr.11)	15	(30% → Gr.11)
10	Cerebro m.Bl.	50		84		50	
11	Myatrophe	44	(22% → Gr. 9)	45		45	(22% → Gr. 9)
12	Myasthenie	33		0	(50% → Gr. 11)	50	(33% → Gr. 1)
13	Kontrollgr.	7	(28% → Gr. 9)	43		29	(29% → Gr. 5)
14	Einzelbef.	43		43		14	(29% → Gr. 4)
	Gesamtstichpr.	27		34		33	

Bei den cerebrovaskulären Prozessen mit Blutung und bei der eitrigen Meningitis werden zum Teil 50%, bei der tuberkulösen Meningitis sogar 75% der Zuordnungen richtig vorgenommen. Möglicherweise interessante Fehlzuordnungen sind etwa die Zuordnung der MS im Schub zu den Einzelfällen in 18% der Fälle oder die 28% der Kontrollgruppe, die zur Gruppe 9 zugeordnet werden. Teilweise noch interessanter sind die Zuordnungen, die bei den Prädiktoren der Variablengruppe II und III auftreten und die später besprochen werden. Generell steigt die Zuordnungssicherheit bei den ausgeprägteren Krankheitsformen, z. B. bei der chronischen MS gegenüber akuter MS, bei tuberkulöser Meningitis gegenüber eitriger Meningitis, bei den cerebrovaskulären Erkrankungen mit Blutung gegenüber cerebrovaskulären Erkrankungen ohne Blutung. Schlecht vorhersagbar sind Epilepsie, cerebrovaskuläre Erkrankung ohne Blutung, schubweise MS.

Tabelle 18 gibt die Bedeutung der einzelnen Prädiktoren zur Unterscheidung der Gruppen und darüber hinaus die einzelnen Mittelwerte für die Krankheitsbilder wieder.

Tabelle 18: Mittelwerte der Prädiktoren in den einzelnen Gruppen und Diskrimination der einzelnen Variablen (mittels F-Test)

Gruppe	d_{iga}	d_{pos}	d_{neg}	kor	α	Geschl. 1 - ♂ 2 - ♀	Alter
1 MS schubw.	3.4	.41	.37	.70	46°	1.45	38.0
2 MS chron.	4.2	.59	.33	.66	42°	1.59	51.5
3 ZNS viral	3.8	.22	.22	.74	46°	1.69	36.7
4 Polyrad.	3.9	.24	.12	.65	37°	1.35	39.1
5 eitr. Men.	3.8	.25	.13	.81	50°	1.38	54.8
6 tub. Men.	4.0	.25	.00	.79	53°	1.00	43.5
7 Epilepsie	3.6	.30	.26	.77	49°	1.47	48.6
8 Hirnkont.	3.8	.25	.08	.81	52°	1.50	35.8
9 Cereb.o.Bl.	3.4	.20	.30	.78	51°	1.40	54.6
10 Cereb.m.Bl.	4.0	.17	.00	.82	50°	1.67	34.0
11 Myatrophe	3.1	.33	.22	.73	50°	1.77	62.3
12 Myasthen.	3.2	.33	.67	.71	48°	1.50	45.7
13 Kontrollgr.	4.0	.21	.14	.81	50°	1.36	54.0
14 Einzelbef.	3.7	.42	.14	.69	38°	1.37	39.9
Gesamt	3.9	.31	.23	.74	47°	1.5	45 Jahre
Diskrimin.sign.	10%	10%	10%	5%	1%	10%	5%

d_{iga} = standardisierte Abweichung von der Regressionsgraden.

d_{pos} = Zahl aller positiven sign. (5%) Abweichungen von der Regressionsgeraden.

d_{nes} = Zahl aller negativen sign. (5%) Abweichungen von der Regressionsgeraden.

kor = einfache Korrelation zwischen dem Logarithmus des Molekulargewichts und dem Logarithmus der Liquor-Serum-Relation.

Hauptprädiktor bei I ist der Neigungswinkel der Regressionsgeraden und nicht so sehr, wie erwartet, die Abweichungen. Der Winkel ist z. B. bei der tuberkulösen Meningitis mit 53° ähnlich wie bei der Kontrollgruppe, gleichzeitig treten hier jedoch nur positive Abweichungen von der Regressionsgeraden auf, ähnlich wie bei der Gruppe 10.

Ein geringer Winkel deutet auf eine erhöhte Permeabilität der Liquorschranke, ein hoher Winkel auf eine geringe Durchlässigkeit. Deutlich geringere Winkel finden sich bei Polyradiculitis, bei chronischer MS und bei den Einzelfällen, also eher bei den entzündlichen ZNS-Erkrankungen, wenn auch nicht generell.

Weit überproportionale Abweichungen von der Regressionsgeraden gibt es bei folgenden Gruppen:

positiv bei 2 (chron. MS)
negativ bei 1 (MS akut) und bei 12 (Myasthenie)
negativ (IgA) bei 1 (MS akut)
bei 11 (myatrophe Lateralsklerose)
bei 12 (Myasthenie) und
bei 9 (Cerebrovaskuläre Prozesse ohne Blutung)

Ausschließlich Männer treffen bei Gruppe 6 (tuberkulöse Meningitis), vielleicht nur zufällig angesichts der geringen Stichprobenzahl. Überdurchschnittlich viele

Frauen sind unter den an myatrophe Lateralsklerose Erkrankten zu finden. Hier liegt auch ein weit überdurchschnittliches Alter vor (in Übereinstimmung mit der Erwartung). Unterdurchschnittlich ist hingegen das Alter bei MS im Schub, bei den ZNS-Virus-Erkrankungen, bei der Hirnkontusion (Unfälle?) und bei der Gruppe 10 (Unfallfolgen).

Etwas ergiebiger ist die Zuordnungsqualität bei der Prädiktorengruppe II.

Tabelle 19 gibt, wie Tabelle 8, die Mittelwertunterschiede und die Diskriminierungsqualität der einzelnen Variablen wieder.

Tab.: 19

Gruppe	pra_1 palb	pra_2 α_1	pra_3 al	pra_4 traf	pra_5 coplas	pra_6 igg	pra_7 iga	pra_8 β_1	pra_9 α_2	pra_{10} igm
1 MS akut	42.6	2.4	2.5	4.2	3.0	0.7	3.8	1.2	0.5	0.5
2 MS chron.	27.4	1.9	1.6	3.3	2.0	1.4	1.6	0.9	0.4	0.4
3 ZNS vir.	83.5	7.7	9.3	12.7	5.5	3.7	7.0	4.1	2.9	6.1
4 Polyr.	60.8	6.8	8.1	9.2	5.5	4.7	7.2	4.6	2.2	4.1
5 Eitr.Men.	90.1	8.6	13.9	16.0	4.4	4.4	7.5	3.0	2.4	1.9
6 Tub.Men.	103.3	9.8	11.3	17.3	5.8	13.3	5.8	5.0	1.0	2.0
7 Epil.	70.5	5.6	5.9	8.7	5.6	4.5	6.6	3.4	1.4	2.0
8 Hirnk.	93.6	8.2	6.5	8.3	3.8	2.6	5.3	1.6	2.3	0.8
9 Cer.o.Bl.	96.6	5.4	6.7	10.6	4.9	2.9	4.7	2.3	1.7	1.1
10 Cer.m.Bl.	91.8	6.2	5.7	8.2	3.7	3.7	4.0	1.8	1.2	0.7
11 Myatr.	118.2	6.0	7.0	10.2	5.8	3.0	4.4	3.1	1.7	1.3
12 Myasth.	80.5	3.5	4.2	4.2	4.3	1.0	2.8	1.3	1.0	0.8
13 Kontr.	72.4	5.9	6.5	7.2	3.7	2.9	4.5	2.5	1.4	1.1
14 Einzelb.	85.3	12.1	17.2	21.7	10.7	21.4	34.7	11.1	6.8	11.4
Gesamt: M =	71.4	5.6	6.4	8.9	4.5	3.8	6.0	2.9	1.7	2.3
Diskrim. (%)	5%	5%	1%	5%	20%	1%	5%	10%	5%	10%

pra (1 - 10) = Liquor mg % / Serum mg %

Auffällig sind die starken Abweichungen bei den Einzelfällen. Dabei handelt es sich um folgende Erkrankungen:

Tabelle 20: Einzelerkrankungen

Erkrankung	Entzündlichkeit	Schrankenstörung
Meningealcarcinomatose	e.	ja
V.A. spinale Raumforder	n.e.	ja
Tumor mit Tetraparese	n.e.	ja
Botulismus	n.e.	nein
Toxikomanie	n.e.	nein
V.A.M. Wilson (nicht gesichert)	n.e. ?	nein ?
Thalliumvergiftung	n.e.	ja

Tendenziell handelt es sich hier also eher um nichtentzündliche Erkrankungen mit Schrankenstörungen, nach den Befunden aber auch offensichtlich mit autochthoner Proteinose im Liquor. Alle 10 Proteine sind überproportional häufig im Liquor.

Betrachtet man die übrigen Gruppenmittelwerte, dann ergibt sich vor allem, daß MS im Schub, wie auch im chronischen Fall, stark unterdurchschnittliche Werte hat, in gewisser Ähnlichkeit dazu auch die Gruppe "Myasthenie".

Nur beim IgM unterdurchschnittliche Quoten Liquor : Serum findet man bei den Gruppen "cerebrovaskuläre Prozesse mit Blutung" und "Hirnkontusion".

Überdurchschnittlich viele Makroglobuline im Liquor finden sich beim ZNS-Virus, bei der Polyradiculitis und (wie schon genannt) bei den Einzelfällen.

Deutlich überproportionale IgG-Anteile erkennt man bei der tuberkulösen, nicht aber bei der eitrigen Meningitis. Bei beiden Meningitiden finden sich aber überproportional viele Albumine und Transferrin im Liquor.

Ob die stark überproportionalen Anteile an Präalbumin bei der "myatrophen Lateralsklerose" eine relevante Interpretation zulassen, muß angesichts der geringen Stichprobenzahl (n = 9) noch offen bleiben.

Tabelle 21 gibt die Gruppenmittelwerte der relativen Liquor-Serum-Quoten wieder, die durch die Variablengruppe III charakterisiert sind. Die durchschnittliche Vorhersagbarkeit der einzelnen Diagnosen wurde dadurch gegenüber II nicht wesentlich verändert (= 33%). Lediglich die eitrige Meningits und die Myasthenie sind in dieser Konstellation mit über 50%iger Sicherheit zuordbar.

Tabelle 21: Mittelwerte der Prädiktoren PRR in den einzelnen Gruppen und Diskriminationsqualität der einzelnen Variablen mittels F-Test (Angabe der Wahrscheinlichkeit P)

Gruppe	prr_1 =palb	prr_2 =α1	prr_4 =traf	prr_5 =copl	prr_6 =igg	prr_7 =iga	prr_8 =β1	prr_9 =α2	prr_{10} =igm
1 MS akut	112	5.0	11.8	8.2	1.7	7.7	3.1	1.5	1.3
2 MS chr.	80	5.5	1.0	5.5	3.7	4.5	2.5	1.2	1.4
3 ZNS-Vir.	133	8.7	15.7	6.0	3.6	8.9	3.7	2.3	3.6
4 Polyr.	66	6.4	10.1	5.4	4.6	5.5	4.1	1.8	2.8
5 eitr.M.	100	7.6	12.6	3.9	2.6	5.8	2.0	1.9	0.8
6 tub.M.	149	12.0	21.0	8.8	2.0	5.5	9.3	1.3	2.0
7 Epil.	182	10,4	20.3	11.8	4.3	9.1	6.8	2.8	3.2
8 Hirnk.	224	19.7	25.4	10.8	7.8	13.3	2.9	3.2	1.8
9 C.o.Bl.	187	9.5	19.8	9.0	4.0	8.1	4.1	2.8	2.0
10 C.m.Bl.	210	11.7	17.5	7.5	5.8	7.8	5.8	2.5	1.7
11 Myatr.	191	10.1	20.2	10.9	3.3	7.2	5.8	2.7	1.9
12 Myast.	181	7.5	12.3	11.3	2.5	7.3	3.8	2.5	2.0
13 Kontr.	162	10.3	11.8	7.8	3.2	7.0	4.0	2.5	1.9
14 Einzelf.	45	5.2	8.8	4.2	8.8	11.6	4.1	2.6	5.0
Gesamt M =	139	8.7	15.0	7.9	4.5	7.7	4.1	2.6	2.3
Diskrim.	5%	5%	10%	20%	1%	10%	20%	20%	20%

$$prr\ (1 - 10) = 100 \times \frac{\text{Liquor } (1 - 10)}{\text{Serum } (1 - 10)} : \frac{\text{Liquor-Albumin}}{\text{Serum -Albumin}}$$

prr_3 (Albumin) ist definitionsgemäß 100%.

Bei den Mittelwertvergleichen der Einzelerkrankungen findet man bei MS das gleiche Symptom wieder, d. h. alle (relativen) Quoten sind signifikant unterdurchschnittlich gegenüber dem Mittel (und der Kontrollgruppe), vor allem bei den Makroglobulinen. Speziell das IgM ist hier sehr niedrig; ähnliches findet man nur noch bei der eitrigen Meningitis.

Überdurchschnittlich hohe Anteile an Makroglobulinen finden sich bei den Einzelfällen und bei der ZNS-Vir. (IgM), bei der tuberkulösen Meningitis (bl), bei der Hirnkontusion und den Einzelfällen (IgA) und schließlich bei den Gruppen tuberkulöse Meningitis, Hirnkontusion und den Einzelfällen (IgG).

Durch teilweise Zusammenfassung der Stichproben wird die Aussage stabiler, unter Umständen aber auch weniger differentiell. Da hier nur die ausgeprägteren und die weniger ausgeprägten Krankheitsformen zusammengefaßt werden können (und die sich schon deutlich unterscheiden), ist eine teilweise Verschleierung der Effekte zu erwarten.

4.2.5.2 Diskriminanzanalysen der 9 Gruppen von Tabelle3

Tabelle 22 zeigt wieder die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Gruppen aufgrund der drei Variablenkomplexe.

Tabelle 22: Zuordnungswahrscheinlichkeiten für die drei Variablenkomplexe aufgrund der Diskriminanzanalysen

Gruppe	I (%)	II (%)	III (%)
1 MS ak. MS chr.	41	51	29 (27%→Gr.2)
2 Polyr.	53	41	53
3 ZNS-Vir.	30 (22%→Nr.6)	35	52
4 eitr.Men. tub. Men.	33 (33%→Nr.9)	58	42
5 Epil.	9 (26%→Nr.6)	22	26 (22%→Nr.3)
6 Hirnk.	42 (33%→Nr.3)	50	41
7 C.o.Bl. C.m.Bl.	4 (31%→Nr.4)	23 (23%→Nr.8)	27 (23%→Nr.8)
8 Myatr.	56	78	56
Myasth.	-	-	-
9 Kontr.	21 (36%→Nr.4)	43	36 (21%→Nr.3)
Einzelf.	-	-	-
Gesamt: Ø	30%	42%	37%

Dennoch steigt hier die mittlere Zuordnungssicherheit um 3%- bis 8%-Punkte. Bei der ersten Gruppe von Prädiktoren wird nun die Polyradiculitis (53%), die myatrophe Lateralsklerose (56%) und die Hirnkontusion (42%) gut vorhergesagt.

Überdurchschnittliche Abweichungen von der Regressionsgeraden nach beiden Seiten finden sich bei der MS, unterdurchschnittlich wenig negative Abweichungen (d. h. besonders wenig Makroglobuline) bei Polyradiculitis, bei Meningits und bei der Hirnkontusion (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Mittelwertunterschiede der Gruppen bezüglich Prädiktorgruppe I:

Gruppe	n	Dpos	Dneg	Kor	α	Geschl.	Alter	diga
1 MS	49	.51	.35	67.9	43.6	1.53	45.4	3.9
2 Polyradiculitis	17	.24	.11	64.5	36.9	1.35	39.1	3.9
3 ZNS-Virus	23	.22	.22	73.8	46.4	1.70	36.7	3.9
4 Eit. + tub.Men.	12	.25	.08	80.3	50.8	1.75	51.0	3.9
5 Epilepsie	23	.30	.26	77.0	49.2	1.48	42.6	3.7
6 SHT	12	.25	.08	80.6	52.3	1.30	35.6	3.8
7 Cerebro	26	.19	.23	78.6	50.5	1.46	49.8	3.7
8 Myatrophe	9	.33	.23	73.8	49.7	1.78	62.3	3.3
9 Kontrollgr.	14	.21	.14	80.6	50.4	1.35	54.0	3.7
Gesamt:		.31	.23	73.8	46.8	1.49	45.2	3.8

Dpos = positive Abweichungen von der Regressionsgeraden
Dneg = negative "
Kor = einfache Korrelation zwischen dem Logarithmus der Molekulargewichte und dem Logarithmus der Liquor-Serum-Relation
diga = standardisierte Abweichung von der Regressionsgeraden

Tabelle 24: Mittelwertunterschiede der Gruppen bezüglich der Prädiktorengruppe II

Gruppe	n	pra_1	pra_2	pra_3	pra_4	pra_5	pra_6	pra_7	pra_8	pra_9	pra_1
1 MS ges	49	34.2	2.1	2.0	3.7	2.4	1.1	2.6	1.1	0.5	0.4
2 Polyradic.	17	60.8	6.8	8.1	9.2	5.5	4.7	7.2	4.6	2.2	4.1
3 ZNS-Virus	23	83.5	7.7	9.3	12.7	5.5	3.7	7.0	4.1	2.9	6.1
4 Eit.+tub.Men.	12	94.5	9.0	13.0	16.4	4.8	7.3	6.9	3.7	1.9	1.9
5 Epilepsie	23	70.5	5.6	5.9	8.7	5.6	4.5	6.6	3.4	1.4	2.0
6 SHT	12	93.4	8.2	6.5	8.3	3.8	2.6	5.3	1.6	2.3	0.8
7 Cerebro	26	95.5	5.6	6.4	10.0	4.6	3.1	4.5	2.2	1.5	1.0
8 Myatrophe	9	118.2	6.0	7.0	10.2	5.8	3.0	4.4	3.1	1.7	1.3
9 Kontrollgr.	14	73.9	-	6.5	7.2	3.7	2.9	4.5	2.5	1.4	1.1
Gesamt:		80.5	5.5	6.2	8.5	4.2	3.2	5.0	2.6	1.5	2.0

pra (1 - 10) = Liquor mg % / Serum mg %

Die Makroglobuline IgM und α2, ß1 und IgA sind überproportional bei Polyradiculitis und bei ZNS-Virus.

Ähnlich sieht das Bild der Mittelwertunterschiede bei der Prädiktorengruppe III aus. Bei MS sind die ganz großen und die ganz kleinen Proteine zu gering vertreten (in der relativen Quote!), bei Polyradiculitis vor allem die kleineren IgA, Coplas, Al, Palb. Fast durchwegs überproportionale Anteile findet man bei SHT; IgM ist überhöht bei Virus-ZNS und das IgG bei der Meningitis.

5. Diskussion der Befunde von 1 und 2

5.1 Multiple Sklerose

In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden wir im Liquor der an multipler Sklerose Erkrankten einen deutlich erhöhten IgG-Spiegel. Dies drückte sich in einer Erhöhung des Verhältnisses von Liquor-IgG zu Liquor-Albumin aus, wobei allerdings nur die IgG-Globuline, nicht jedoch die Albumine angestiegen waren.

Auf eine autochthone IgG-Sekretion wies der IgG-Index hin, der sowohl bei der chronischen multiplen Sklerose als auch bei der multiplen Sklerose mit Schub deutlich erhöht war. 90% der MS-Kranken hatten einen Index über 0.58 (Tab. 9).

Setzt man nach Clausen die Grenze für den oberen Normwert des IgG-Index auf 0.85 herauf, dann verbleiben nur noch die Gruppen Infarkt mit Blutung, Contusion ohne Blutung und die Zentralnervensystem-Viruserkrankungen im pathologischen Bereich. 62.5% der MS-Kranken hatten einen IgG-Index über 0.85, wobei die Mittelwerte für die Gruppe mit chronischer MS bei 1.39 und für die Gruppe der akuten MS bei 1.25 lagen (Tab. 9).

Aufgrund der Serumproteinwerte unterschieden sich die MS-Gruppen von den zu Subgruppen (Rest-Entzündliche und Nicht-Entzündliche) zusammengefaßten anderen Gruppen durch ein erhöhtes Präalbumin, Albumin und Transferrin sowie durch ein erniedrigtes Al-Antitrypsin und Bl-A-Globulin. Diese Werte lagen alle noch im Norm- bzw. Grenzbereich, so daß durch weitere Untersuchungen überprüft werden müßte, ob dieses Serumproteinmuster eine für die multiple Sklerose krankheitsspezifische Aussage ergibt oder ob es sich lediglich um unspezifische Veränderungen im Rahmen allgemeiner immunpathologischer Vorgänge handelt (Abb. 4).

Im Liquor war das A_1-Antitrypsin im Normalbereich bei den Rest-Entzündlichen und Nicht-Entzündlichen deutlich über die Norm erhöht. Auch dies wäre in weiteren Untersuchungen zu überprüfen.

Um noch bessere Indikatoren zur Gruppenunterscheidung zu bekommen, wurden die besten Prädiktoren (Vorhersageinstrumente) mit Hilfe der statistischen Methode der "Multiplen Diskriminanzanalyse" ermittelt.

Es stellte sich heraus, daß der Neigungswinkel α (= Winkel der Regressionsgeraden durch die Punktepaare, die durch die Logarithmen der Molekulargewichte einerseits und durch die Logarithmen der Proteinrelation andererseits entstehen) einen Hauptprädiktor darstellt.

Der Winkel α der Kontrollgruppe betrug 50°. Deutlich geringere Winkel ergaben sich bei der chronischen MS mit 42°, weniger deutlich bei der MS im Schub mit 46°. Am kleinsten war der Winkel bei der Polyradiculitis mit nur 37° und bei den Einzelbefunden mit 38° (Tab.18).

Zusammen mit den signifikant (5 %) positiven und negativen Abweichungen von der Regressionsgeraden und der Korrelation zwischen dem Logarithmus des Molekulargewichts und dem Logarithmus der Liquor-Serum-Protein-Relation sowie dem Alter und Geschlecht des Patienten ergab sich für die MS eine Zuordnungswahrscheinlichkeit von 44 %. Somit wird man nur in 44 von 100 Fällen aufgrund dieser Parameter die MS-Kranken richtig klassifizieren können. Die Zuordnungswahrscheinlichkeit erhöht sich auf 60 % , wenn man, wie in der zweiten Variablengruppe geschehen, die Liquor-Serum-Protein-Relation an Stelle der Abweichungen von der Regressionsgeraden einsetzt (Tab. 17).

Betrachtet man die Gruppenmittelwerte der Liquor-Serum-Protein-Relation, dann findet man sowohl bei MS im Schub als auch bei chronischer MS stark unterdurchschnittliche Werte (Tab.19). Dies deutet ebenso, wie der im Normbereich liegende Quotient

$$\frac{\text{Liquor Albumin}}{\text{Serum Albumin}}$$

auf eine intakte Blut-Liquor-Schranke hin. Ein solcher Befund ergibt nach Felgenhauer zusammen mit einer durch den IgG-Index nachgewiesenen autochthonen Liquor-IgG-Erhöhung eine hohe Signifikanz für multiple Sklerose. Andererseits spricht eine Schrankenstörung mit einer Albuminrelation ($\frac{\text{Serum}}{\text{Liquor}}$) unter 100 gegen MS.

Der Neigungswinkel α kann bei gleichzeitigem Vergleich mit anderen Merkmalen der Gruppenunterscheidung, z. B. dem IgG-Index, der Liquor-Serum-Protein-Relation (insbesondere auch der Albuminrelation als Indikator einer Schrankenstörung), der Liquorcytologie und anderer geeigneter Parameter, eine bessere Zuordnungswahrscheinlichkeit bringen und damit möglicherweise ein weiterer Schritt in Richtung einer gezielteren MS-Diagnostik sein.

5.1.1 Unterscheidungsmöglichkeit MS mit Schub / chronischer MS anhand der ausgewerteten Variablen

Wie die erste statistische Auswertung gezeigt hat, unterscheiden sich schubförmiger Verlauf und chronischer Verlauf der multiplen Sklerose anhand dieser ausgewerteten Daten lediglich durch Liquor-Transferrin und Liquor-IgA derart, daß beide Werte zwar deutlich über dem Literaturnormwert liegen, die MS mit Schub aber deutlich niedrigere Werte zeigt (Abb. 4).

Der Neigungswinkel der Regressionsgeraden α liegt mit 46° (Kontrollgruppe 50°) für die Gruppe der akuten MS nicht so deutlich unterhalb der "gesunden" Kontrollgruppe wie die chronische MS mit 42° (Tab. 18).

Der geringere Winkel α läßt auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke schließen. Jedoch sind in der Liquor-Serum-Relation alle Proteine, insbesonders auch der Albuminkoeffizient und die Makroglobuline, unterdurchschnittlich vertreten, so daß man nicht von einer gröberen Schrankenstörung sprechen kann.

Weiterhin unterscheidet sich die akute MS durch überproportionale negative Abweichungen von der Regressionsgeraden, während bei der chronischen MS verhältnismäßig mehr positive Abweichungen auftreten (Tab. 18). Die errechnete Zuordnungswahrscheinlichkeit für diese Parameter war aber mit nur 9% so gering, daß man aus dieser Befundkonstellation keine diagnostische Relevanz ableiten kann. Insbesondere scheint auch der Neigungswinkel α als Indikator keine Rolle zu spielen.

Ein möglicherweise interessantes Ergebnis ist die Fehlzuordnung (aufgrund dieser Daten) der akuten MS zu der Gruppe der Einzelfälle in 18 von 100 Fällen (Tab. 17). So stellt sich die Frage, ob sich die akute MS (mit Schub) anhand der Liquor-Serum-Protein-Relation überhaupt von der chronischen MS trennen läßt.

Spielt die Lokalisation der Entmarkungsherde, vor allem beim akut entzündlichen Geschehen, eine Rolle? Sind insbesondere in der Nähe der Hirnventrikel lokalisierte Prozesse eher in der Lage eine autochthone Immunglobulinproduktion im Liquor meßbar werden zu lassen oder bleibt bei entfernteren Herden eine eventuell geringe autochthone IgM-Produktion unbemerkt? Diese Fragen müssen vorerst offen bleiben.

Zunächst ist es sicherlich wichtig, auch den Krankheitsverlauf (z. B. Hirnnervenausfallserscheinungen) in die Palette der Laborparameter miteinzubeziehen, um auf diese Weise eine bessere Zuordnungswahrscheinlichkeit zu erreichen.

Um kurzfristige Titeränderungen der Immunglobuline zu erfassen, wäre eine mehrmalige Liquorentnahme nötig. Die durch die Auswertung erhaltenen Verlaufskurven könnten zusammen mit den klinischen Zeichen eines akuten Schubs oder einer Besserung einen genaueren Anhaltspunkt über den Status bringen, in dem sich der MS-Kranke befindet.

Zu bedenken bleibt aber, daß die Belastung, die dem Patienten durch die erforderlichen Lumbalpunktionen erwachsen würde, im richtigen Verhältnis zu dem Gewinn stehen müßte, den nicht nur der Arzt als Selbstzweck in Bezug auf eine genaue Diagnose haben sollte, sondern vielmehr der Patient in Hinsicht auf eine bessere Therapiemöglichkeit.

Letztlich müßte parallel zu den Bestimmungen des Liquor-Serum-Protein-Status auch die Liquorcytologie dazu beitragen, eine leichte, meist passager auftretende lymphozytäre Pleozytose (Delank 1981) zu erfassen, welche auf einen akuten Schub hindeuten kann. Die Patienten mit akuter MS waren mit einem Mittelwert von 38 Jahren relativ jung.

5.2 Polyradiculitis

Den geringsten Neigungswinkel der Regressionsgeraden fanden wir bei der Gruppe mit Polyradiculitis. Er belief sich auf nur 37° im Vergleich zur Kontrollgruppe, die einen Winkel von 50° aufwies (Tab. 18). Die Zuordnungswahrscheinlichkeit betrug für die erste Variablengruppe nur 47%, erhöhte sich aber nicht durch Hinzunahme der Liquor-Serum-Protein-Relation oder der relativen Relation bezogen auf Albumin (Tab. 17).

Es fiel allerdings auf, daß sich im Liquor überdurchschnittlich viele Makroglobuline, insbesondere IgM und IgA befanden. Die großmolekularen Proteine waren aber auch bei den ZNS-Viruserkrankungen signifikant erhöht (Tab. 19).

Der mittlere IgG-Index lag bei der Polyradiculitis um 0.75; dies wäre bei einem oberen Normwert nach Clausen (0.85) normal (Tab. 9).

Durch den geringen Neigungswinkel und ein Ansteigen der meisten der gemessenen Liquorproteine, insbesondere auch der Makroglobuline und der Albumine, zeigt sich eine Schädigung der Blut-Liquor-Schranke.

Die Fälle mit Polyradiculitis sind anhand dieser Parameter noch nicht signifikant von den anderen Gruppen, vor allem den entzündlichen neurologischen Erkrankungen zu unterscheiden.

Der niedrigere Neigungswinkel könnte aber zusammen mit noch anderen Parametern, wie z. B. dem Liquorzellbefund, eine Verbesserung der Diagnose bringen.

Der IgG-Index von 0.75 deutet auf eine leichte autochthone Vermehrung des IgG hin, die zusammen mit der Schrankenstörung den erhöhten IgG-Titer ergibt. Jedoch ist dieser Befund auch in ähnlicher Weise bei den anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems anzutreffen.

5.3 Eitrige Meningitis

Die eitrige Meningitis wird aufgrund der ersten Variablengruppe (Neigungswinkel / Abweichungen von der Regressionsgeraden) in 50% der Fälle richtig zugeordnet. Die Wahrscheinlichkeit der exakten Eingruppierung erhöht sich sogar auf 75%, wenn man die relativen Liquor-Serum-Protein-Relationen als Variable hinzunimmt (Tab. 17).

Als Einzelwert fällt ein überproportionaler Anteil des Albumins und Transferrins auf (Tab. 19).

Eine akut eitrige Meningitis wird sicher besser durch den klinischen Verlauf mit Zeichen einer schweren Allgemeinerkrankung, plötzlichem Beginn von hohem Fieber, hochgradiger Bewußtseinstrübung, Nackensteifigkeit, eitrigem Liquorbefund sowie dem Erregernachweis diagnostiziert.

Es wird darauf hingewiesen, daß das Ergebnis wegen der geringen Gruppenstärke von nur acht Fällen mit Vorsicht zu werten ist.

5.4 Tuberkulöse Meningitis

Auch bei der Gruppe mit tuberkulöser Meningitis liegt die Fallzahl mit vier Patienten zu nieder, um auch nur annähernd einer statistisch geforderten zufälligen Stichprobe zu entsprechen.

Auffallend war die gute Vorhersagbarkeit von 75% aufgrund der ersten Variablengruppe. Es zeigten sich ausschließlich positive Abweichungen von der Regressionsgeraden, die in dieser Form nur noch bei der Gruppe der cerebrovasculären Erkrankungen auftraten. Der Neigungswinkel α war jedoch mit 53° ähnlich dem der Kontrollgruppe.

Die Liquor-Serum-Protein-Relationen ergaben bei der tuberkulösen Meningitis, nicht aber bei der eitrigen, einen deutlich überproportionalen Anteil der IgG-Globuline, der wahrscheinlich überwiegend auf einer Schädigung der Blut-Liquor-Schranke beruht. Zusätzlich waren auch Liquor-Albumin und Liquor-Transferrin über-

proportional erhöht. Der IgG-Index spricht mit einem Mittelwert von 0,54 nach der Definition von Delank bzw. Link et al. gegen eine autochthone Liquor-IgG-Bildung.

Bei der tuberkulösen Genese der Meningitis scheint den klinischen Befunden ebenfalls die größere Aussagekraft zuzukommen.

Es handelt sich zum Unterschied von der eitrigen Meningitis meist um eine Hirnbasismeningitis mit schleichendem Beginn, mäßigem Fieber, mäßiger Nackensteifigkeit und Bewußtseinstrübung mit eventueller Beteiligung der Hirnnerven.

Der Liquor ist, im Gegensatz zu der trüb-eitrigen Hirnflüssigkeit bei der eitrigen Meningitis, klar. Die Pleozytese zeigt lymphozytär bis etwa 500/3 Zellen bei der eitrigen Meningitis im Gegensatz zu der mehr segmentkernigen Zellzahlerhöhung bis über 10 000/3 Zellen (Delank 1981).

Die Sicherung der tuberkulösen Genese sollte durch Kulturen bzw. Tierversuche erbracht werden.

Offen bleibt die Frage, ob die Veränderungen der Liquor-Serum-Protein-Relation eine Verlaufskontrolle für den Erfolg der Therapie darstellen können.

5.5 Viruserkrankungen des Zentralnervensystems

Legt man nach Clausen die Grenze für den IgG-Index auf 0.85 fest, dann liegt außer der Multiplen-Sklerose-Gruppe, deren Indexmittelwert deutlich über 1 liegt, und den Gruppen Contusion ohne Blutung (Mittelwert 0.93) und Infarkt mit Blutung (Mittelwert 0.91) nur noch der IgG-Index für die Gruppe der ZNS-Viruserkrankungen mit 0.94 im pathologischen Bereich und deutet damit auf eine autochthone Liquor-IgG-Sekretion hin (Tab. 9).

Der Neigungswinkel α ist mit 46° geringfügig erniedrigt und weist zusammen mit einer auffälligen Erhöhung von Transferrin, Albumin und IgM auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke hin.

Die Zuordnungswahrscheinlichkeiten liegen für alle drei Variablengruppen deutlich unter 50%. Anhand der hier verwendeten Parameter lassen sich die ZNS-Viruserkrankungen also nur schlecht einreihen. Außerdem besteht in 22 von 100 Fällen die Gefahr einer Fehlzuordnung zu der Gruppe der cerebrovaskulären Prozesse.

5.6 Cerebrovaskuläre Prozesse mit Blutung

Bei den cerebrovaskulären Prozessen mit Blutung ist die Zuordnungswahrscheinlichkeit sehr gut. Sie beträgt bei der ersten und dritten Variablengruppe 50% und bei der zweiten Variablengruppe, bei der die Liquor-Serum-Protein-Relationen miteingehen, sogar 84% (Tab. 17).

Als Einzelbefunde fallen die ausschließlich positiven Abweichungen von der Regressionsgeraden und eine sehr niedrige Quote der IgM-Makroglobuline auf. Der erhöhte IgG-Spiegel ist sowohl durch eine größere Schrankendurchlässigkeit als auch durch eine eigenständige Liquor-IgG-Produktion bedingt (IgG-Index 0.91).

Es bleibt zu diskutieren, ob die lumbale Liquorpunktion erst nach der zweiten Phase der Immunantwort mit Anstieg von IgG und gleichzeitigem Abfall der IgM-Antikörper stattfand und auf diese Weise der niedere IgM-Spiegel immunpathogenetisch zu erklären wäre. Im Rahmen des Krankheitsverlaufes sollte deshalb der Zeitpunkt der Liquorentnahme miteingehen und bei der Bewertung der Befunde berücksichtigt werden.

5.7 Myatrophe Lateralsklerose

Mit einer Stichprobenzahl von nur neun Fällen und einer für alle drei Variablengruppen 45%igen Zuordnungssicherheit ist die myatrophe Lateralsklerose aufgrund der hier verwendeten Prädiktoren schwer von anderen neurologischen Erkrankungen abzugrenzen. Die Zusammenfassung der Gruppen "myatrophe Lateralsklerose" und Myasthenia gravis", wie in Tab. 22, ist nicht möglich, denn es handelt sich um völlig verschiedene Krankheitsbilder.

Bei der Gruppe mit myatropher Lateralsklerose lag das Lebensalter mit durchschnittlich 62.3 Jahren höher als bei der Gruppe mit Myasthenie (45.7 Jahre - Tab. 18 -). In Übereinstimmung mit der Erwartung fanden wir in dieser Gruppe überdurchschnittlich viele Frauen mit gleichfalls überdurchschnittlichem Alter repräsentiert.

Ob die stark überproportionalen Anteile von Präalbumin eine Interpretation zulassen, muß im Hinblick auf die geringe Stichprobenzahl (9) offen bleiben.

5.8 Myasthenie

Die sechs Fälle mit Myasthenia gravis hatten lediglich in der dritten Variablengruppe (einbezogen sind die relativen Liquor-Serum-Protein-Relationen) eine 50%ige Zuordnungssicherheit. Interessant ist, daß aufgrund allein dieser Befunde in etwa 30% der Fälle Fehlzuordnungen zur Gruppe der an MS mit Schub erkrankten Patienten möglich sind. Allerdings kennt man bei der Myasthenie auch keine signifikanten Liquorveränderungen. Sie läßt sich sicher leichter anamnestisch sowie durch Elektromyographie und Tests mit Cholinesterasehemmern von anderen neurologischen Erkrankungen abgrenzen.

5.9.1 Falsche Zuordnungen

Die noch ungenügende Abgrenzungsmöglichkeit der hier dokumentierten neurologischen Krankheitsgruppen mit Hilfe der Variablen

Liquor-Serum-Protein-Relation,

Regressionsgerade mit positiven und negativen Abweichungen sowie dazugehörigem Neigungswinkel α,

relative Liquor-Serum-Protein-Relation bezogen auf Albumin,

IgG-Index,

absolute Konzentration der Serum- und Liquorproteine,

Alter und Geschlecht

erklärt die relativ große Anzahl der möglichen Fehlzuordnungen zu anderen Gruppen (Tab. 7).

Häufig deuten dabei die Indikatoren mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit auf ein weiteres Krankheitssymptom (andere Gruppe) hin.

Dabei sind folgende falsche Zuordnungsmöglichkeiten besonders interessant:

Fehlzuordnung der MS im Schub → in 18 % Einzelfällen

" " Myasthenie → 30 % MS im Schub

" " Kontrollgruppe → 28 % cerebrov. Prozesse ohne Blutung

Die in 28 von 100 Fällen falsche Zuordnungsmöglichkeit der Kontrollgruppe zu der Gruppe der cerebrovaskulären Prozesse ohne Blutung könnte die Ausgangsbasis in Frage stellen, nach der die Kontrollgruppe eigentlich die "Gesunden" repräsentieren sollte. Zu beachten ist, daß die Patienten zum Ausschluß des begründeten Verdachts auf ein organisches Nervenleiden lumbal punktiert worden sind, deshalb die Liquorproben der Kontrollgruppe auch nicht von "Gesunden", aber doch von organisch-neurologisch "in dieser Hinsicht Unauffälligen" stammen.

5.9.2 Statistische Unzulänglichkeiten

Für klinische Verhältnisse lag ein verhältnismäßig umfangreiches Datenmaterial vor, das für einzelne weniger häufige Krankheitsbilder auf absehbare Zeit schwerlich zu erweitern ist.

Statistisch gesehen waren die vorliegenden Stichprobenzahlen für die einzelnen Gruppen allerdings nicht sehr groß und keineswegs zufällig, so daß sich in die Auswertung der Daten wohl systematische Fehler einschleichen könnten. Gruppen mit einem Stichprobenumfang unter 10 sind mit besonderer Vorsicht zu betrachten.

Kleine Gruppenstärken und ungenügende Aussagekraft der ausgewerteten Daten in Bezug auf das erwartete positive Ergebnis verleiten häufig dazu, größere Gruppen zu bilden, wie z. B. in unserem Fall die 14 Einzelgruppen zu den übergeordneten Pools der "Rest-Entzündlichen, Nicht-Entzündlichen, Infektiösen" zu vereinigen, um auf diese Weise das Resultat zu stabilisieren. Die Gefahr dieses Vorgehens besteht darin, daß das Ergebnis weniger differentiell ausfällt und so das Ziel, die besten Indikatoren für die einzelnen neurologischen Erkrankungen zu finden, eher verschleiert wird.

Der bessere Weg wäre, die ermittelten relevanten Prädiktoren der einzelnen Gruppen festzuhalten und bei noch unzureichender Zuordnungswahrscheinlichkeit andere indikative Merkmale hinzuzuziehen, um so Schritt für Schritt die beste Unterscheidungsmöglichkeit zu erreichen.

5.9.3 Schlußfolgerung

Sinnvoll erscheint, in die Summe der auszuwertenden Daten auch die Krankengeschichte, insbesondere die Situation zum Zeitpunkt der Liquorentnahme miteinzubeziehen. Ebenso sollte die Pathogenese der Liquorveränderungen noch mehr in den Vordergrund gestellt

werden. Die diagnostische Interpretation der pathologischen Liquoreiweißbefunde muß dabei als mögliche Kausalfaktoren eine Dysproteinämie, eine Schrankenstörung und eine autochthone Proteinproduktion in Betracht ziehen.

Es darf auch nicht außer Acht bleiben, daß der immunpathologische Stellenwert dieser Liquorphänomene noch weitgehend unbekannt ist. So steht die Frage nach der Art der Immunprozesse völlig offen:

Ist zum Beispiel eine bestimmte Antigenstruktur Voraussetzung, um eine spezielle Immunantwort hervorzurufen oder welcher Art muß eine Noxe sein, um eine autochthone oligoklonale Vermehrung bestimmter Immunglobulinklassen zu bedingen?

Welche Rolle spielt die Lokalisation der Krankheitsherde?

Sind kleine autochthon gebildete Immunglobulinfraktionen, in ventrikelfernen Orten des Gehirns gebildet, im Liquor überhaupt meßbar?

Die diagnostische Interpretation sollte nicht nur die Liquorveränderungen quantitativ erfassen, sondern zusätzlich auch die Analyse, der diese Liquorveränderungen bewirkenden pathophysiologischen Vorgänge anstreben.

Das ausgewertete Datenmaterial läßt zwar noch viele Fragen offen, birgt aber trotzdem einige interessante Ansätze, die Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen zur besseren Abgrenzung der neurologischen Erkrankungen untereinander sein könnten. Die Arbeit zeigt, daß mit den multivariten statistischen Verfahren, wie hier z.B. mit der Diskriminanzanalyse, Ergebnisse erzielt und Zusammenhänge aufgedeckt werden, die sich bivariaten Analysemethoden, wie dem t-Test, entziehen.

6. Zusammenfassung

Drei pathophysiologische Vorgänge, die unspezifisch bei einer Vielzahl verschiedener Krankheitsprozesse einzeln oder kombiniert ablaufen können, führen zu pathologischen Veränderungen des Liquoreiweißbildes und prägen unterschiedliche Liquordysproteinosen. Es sind dies eine begleitende Dysproteinämie, die durch ein verändertes Serumeiweißbild nachgewisen werden kann, eine Blut-Liquor-Schrankenstörung, welche insbesondere durch die Liquor-Serum-Albumin-Relation gekennzeichnet ist, sowie die autochthone Proteinsynthese. Um letztere Möglichkeit nachzuweisen, wurde in der Literatur (vergl. Delank 1978, S. 98) der sogenannte Liquor-IgG-Index eingeführt, ein Quotient, der speziell das IgG im Liquor und Serum in Beziehung setzt und dieses gleichzeitig zu dem entsprechenden Verhältnis der Albumine in Liquor und Serum betrachtet.

Es wurde bei 197 Patienten, die in insgesamt 13 verschiedene neurologische Krankheitsgruppen und eine Kontrollgruppe eingeteilt wurden, überprüft, ob die gemessene Liquor-Serum-Protein-Relation ein Indikator für bestimmte neurologische Erkrankungen sein kann.

Die Bestimmung der Proteine erfolgte durch die einfache radiale Immundiffusion nach Mancini.

Da sich bei der ersten statistischen Methode keine ausreichend befriedigenden Ergebnisse zeigten, wurde ergänzend die Methode der multiplen Diskriminanzanalyse herangezogen, die die Möglichkeit gab, mehrere Merkmale zu einem einzigen Urteil zu vereinigen.

Es wurde versucht

a) die besten Prädiktoren zur Gruppenunterscheidung zu ermitteln,
b) die Wahrscheinlichkeit der richtigen und der möglichen falschen Gruppenzuordnungen anzugeben,
c) die relative Bedeutung der einzelnen Prädiktoren numerisch zu ermitteln.

Dabei wurden folgende Variablen benützt:

- $\frac{\text{Liquor-}}{\text{Serum-}}$ -Relation für alle Proteine;
- relative (auf Albumin bezogene) $\frac{\text{Liquor-}}{\text{Serum-}}$ Relation (Index);
- Zahl der positiven und negativen (sign. 5 %) Abweichungen von der Regressionsgeraden;
- einfache Korrelation zwischen dem Logarithmus des Molekulargewichts und dem Logarithmus der Liquor-Serum-Relation;
- Alpha-Neigungswinkel der Regressionsgeraden;
- Geschlecht;
- Alter.

Es zeigte sich, daß vor allem der Neigungswinkel α ein wichtiger indikativer Parameter sein kann. Ein geringerer Winkel weist auf eine erhöhte Permeabilität der Liquorschranke, ein hoher Winkel auf eine entsprechend geringere Durchlässigkeit hin. Deutlich geringere Winkel fanden sich bei der Polyradiculitis, bei der chronischen MS und bei den Einzelfällen, die in diesem Zusammenhang eine gewisse diagnostische Bedeutung erlangen könnten, allerdings nur in Verbindung mit anderen spezifischen Parametern. Die Zuordnungswahrscheinlichkeit lag im Durchschnitt nur zwischen 27 % und 33 %, in einzelnen Fällen immerhin wesentlich höher.

Es ist deshalb weiterhin notwendig, nach geeigneten Indikatoren für schwierig zu diagnostizierende neurologische Krankheiten zu suchen. Gleichzeitig sollte der kausale pathophysiologische Zusammenhang verschiedener

Immunphänomene und der n Auswirkung auf die unterschiedlichen Liquordysproteinosen analisi rt w rden.

Einzelne Ergebnisse könnten als Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen dienen, wobei die Diskriminanzanalyse als statistische Methode neue Wege aufdeckte.

Literaturverzeichnis

1. ADORNATO, B.T. HOUFF, S.A. ENGEl, W. K. DALAKAS, M. MADDEN, D.L. SEVER, J.L. — Abnormal immunoglobulin bands in cerebrospinal fluid in Myasthenia gravis. Lancet 2 (8085) 367-8 (1978)

2. BAENKLER, H.W. — Immunologie und Infektion. Fortschritte der Medizin Nr. 17, 851-898, 12.06.1975

3. BAUER, H.I. — Physiologie und Pathophysiologie des Liquors. Klinik der Gegenwart, Bd. IV, Ergänzung 1967, S. 367 ff München: Urban und Schwarzenberg (1967)

4. BAUER, H.I. — Proteine im Liquor cerebrospinalis, Symposium "Pathologie der Liquorräume". In Würzburg, 24. - 26.11.1977

5. BEHRINGWERKE AG — Tabelle des menschlichen Blutplasmas (1973)

6. BERNHARDT, W. WEISNER, B. — Bivariate Wertung von Befunden: Immunglobulin G und Albumin des Liquor cerebrospinalis. Zeitschrift für klin. Chemie und klin. Biochemie, Vol. 14, pp 443-447 (1976)

7. BERNHARDT, W. WEISNER, B. REHPENNING, W. — Liquorbefund und Lebensalter, trivariate Wertung der Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G. J. Clin. Chem. clin.Biochem. 16 (8) 435-9 (1978)

8. CLAUSEN, J. OFFNER, H. RASTOGI, S.C. — Ätiologische und diagnostische Untersuchungen der multiplen Sklerose. Vortragsmanuskript (1978)

   Literatur: Christensen, O. siehe lfd. Nr. 76

9. DELANK, H.W. — Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung. Darmstadt: STEINKOPF 1965

10. DELANK, H.W. WREDE, M.Th. — Der klinische Wert quantitativ-immunochemischer Bestimmungen verschiedener Proteine im Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 47, 1270-1275 (1969)

11. DELANK, H.W. — Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert. Der Nervenarzt 2.Jg., Heft 9 (1971)

12. DELANK, H.W. — Klinische Liquordiagnostik. Der Nervenarzt 43, 57-68 (1972)

13. DELANK, H.W. — Cerebrospinal fluid in multiple sklerosis and its clinical diagnostic value. Advances in Neurosurg. 2, 152-157 Berlin, Heidelberg, New York: SPRINGER (1975)

14. DELANK, H.W. — Proteinbestimmungen im Liquor cerebrospinalis. Diagnostik 8, 572-576 (1976)

15. DELANK, H.W. — Fortschritte in der klinischen Liquorforschung. Aktuelle Neurologie und Psychiatrie Bd. 3 (1978)

16. DELANK, H.W. — Das normale Liquoreiweißbild und seine pathologischen Veränderungen. Lab. Med. 2, 98 (1978)

17. DELANK, H.W. — Neurologie (Enke Reihe zur AO) 2. neu bearb. Auflage (1981)

18. DELPECH, B. LICHTBLAU, E. — Etude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalorachidien. Clin. chim. Acta 37, 15-23 (1972)

19. FATEH-MOGHADAM, A. MANTEL, W. SANDEL, P. VON STETTEN, K. — Radioimmunologische Bestimmung von ß2-Mikroglobulin bei monoklonalen Gammopathien. Dtsch. med. Wschr. 103, 1703-1706 (1978)

20. FELGENHAUER, K. SCHLIEP, U. RAPIC, G. — Evaluation of the blood CSF-barrier by protein gradients and the humoral immune response within the central nervous system. J. Neurol. Sci. 30, 113-128 (1976)

21. FELGENHAUER, K. RENNER, E. — Hydrodynamic radii versus molecular weights in clearence studies of urine and cerebrospinal fluid. Am. clin. Biochem. 14, 100 (1977)

22. FELGENHAUER, K. — Protein filtration and secretion at human fluid barriers. PFLÜGERS Archiv 384, 9-17 (1980)

23. FELGENHAUER, K. SCHLIEP, G. — Proteine und Blut-Liquor-Schranke, ein steady state Gleichgewicht. In: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Edts.: D. DOMMASCH und H.G. MERTENS, THIEME Verlag Stuttgart 86 (1980)

24. FELGENHAUER, K. — The differentiation of the humoral immune response in inflammatory diseases of the central nervous system. (1982) wird veröffentlicht.

25. FOSSAN, G.O. — The transfer of IgG from serum to CSF, evaluated by means of a naturally occurring antibody. Euro. Neurol. 15, 231-236 (1977)

26. FOSSAN, G.O. — Reduces CSF IGG in patients treated with Phenytoin (Diphenylhydantion). Euro. Neurol. 14 (6) 426-32 (1977)

27. FOSSAN, G.O. AARL, J.A. — Immunoglobulin G in serum and cerebrospinal fluid from epileptic patients treated with Phenytoin. Euro. Neurol. 18, 322-327 (1979)

28. FOSSAN, G.O.
LARSEN, I.L.
Variation of immunoglobulin G and total protein concentratiens during lumbar cerebrospinal fluid collection.
Euro. Neurol. 18 (2) 140-4 (1979)

29. FRICK, E.
SCHEID-SEYDEL, L.
Untersuchungen mit I^{131}-markiertem y-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper.
Klin. Wschr. 36, 857 (1958)

30. FRYD'EN, A.
LINK, H.
Predominance of oligoclonal IgG type lambda in CSF in aseptic meningitis.
Arch. Neurol. 36 (8) 478-80 (1980)

31. GANROT, K.
LAURELL, C.B.
Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid and its interpretation.
Clin. Chem. 20 (5) 571-3 (1974)

32. GANROT, K.
NERLINK
Relative concentrations of albumin and IgG in health and in acute meningitis.
Scand. J. Inf. Dis. 10 (1) 57-60 (1978)

33. GEIGY
Wissenschaftl. Tabellen GEIGY, Teilband Körperflüssigkeiten, 8. Aufl., Basel (1977)

34. GERSON, B.
ORR, J.M.
Oligoclonal bands and quantitation of IgG in cerebrospinal fluid as indikators of multiple sclerosis.
Am. J. Clin. Pathol. 73 (1) 87-91 (1980)

35. GLASNER, H.
Barrier impairment and immune reaction in the cerebrospinal fluid.
Euro. Neurol. 13 (4) 304-14 (1975)

36. GLASNER, H.
Liquoreiweißdiagnostik.
Deutsches Ärzteblatt, Heft 13, 775-779 (1978)

37. GRABAR, P. — Immunoelektrophoretische Analyse und ihre Anwendung auf die Untersuchungen menschlicher Körperflüssigkeiten. ELSEVIER XII, S. 338 (1964)

38. HESSELVIK — Elektrophoretical investigation on proteins of eye lens and vitreous body. Scandinav. Arch. f. Physiol. 82, 151-156 (1939)

39. HESSELVIK — Elektrophoretical study of normal and pathological body fluids. Acta med. Scandinav. 101, 461-464 (1939)

40. JOHANNES, K.J. — SI-Einheiten in der Medizin. Münch. med. Wschr. 120, 748-751, 782, 783, 820, 821, 854, 855 (1978)

41. KARITZKY, D. — Das Albumin-IgG-Verhältnis im Liquor bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Klin. Pädiatrie 191, 453-459 (1979)

42. KOLAR, O.J.
RICE, P.H.
JONES, F.H.
DEGALGUE, R.J.
KINCAID, J. — Cerebrospinal fluid immunoelectrophoresis in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 47 (2) 221-30 (1981)

43. LATERRE, E.Chr. — Proteine im Liquor cerebrospinalis. Laboratoriumsblätter BEHRING-Werke AG Marburg 25, 125-130 und 4, 157-165 (1975)

44. LAURELL, C.B.
ERIKSSON, S. — The elektrophoretic α1-globulin pattern of serum in α1-antitrypsin deficiency. Scand. J. Clin. Lab. Invest 15, 132-40 (1963)

45. LEVY, N.L.
SCHOEN, T.M. — Spinal fluid from patients with multiple sclerosis contains nucleotiderich material associated with IgG. Neurology Minneap. 26 (6 pt 2) 62-3 (1976)

46. LINK, H.
ZETTERVALL, G.
BLENNOW, G.
Individual cerebrospinal fluid CSF total protein.
Z. Neurol. 203, 119 (1972)

47. LINK, H.
TIBBLING, G.
Principles of albumin and IgG analyses in neurologic disorders: II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid.
Scand. J. clin. Lab. Invest 37, 391-396 (1977)

48. LINK, H.
TIBBLING, G.
Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders: III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis.
Scand. J. clin. Lab. Invest 37, 397-401 (1977)

49. LINK, H.
MOELLER,
MULLER, R.
NORRBY, E.
OLSSON, J.E.
STENDAHL, L.
Immunoglobulin abnormalities in spinal fluid in multiple sclerosis.
Acta neurol. scand. (suppl.) 55 (63) 173-91 (1977)

50. LINK, H.
The value of cerebrospinal fluid immunoglobulin analyses in clinical neurology.
R. V. Pathol. Nerv. Ment. 97 (6) 323-40 (1978)

51. LOWENTHAL, A.
KARCHER, D.
Letter: IgG in cerebrospinal fluid.
N. Engl. J. Med. 294 (18) 1010 (1976)

52. MANCINI, G.
VAERMAN, J.P.
CARBONAVA, A.O.
HEREMANS, J.F.
in: H. PEETERS (ed.) Proc. XIth Coll. Protides of the Biological Fluids, Brügge 1963, S. 370
Amsterdam: ELSEVIER 1964

53. MANCINI, G.
CARBONAVA, A.O.
HEREMANS, J.F.
Immuno-chemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemestry 2, 235 (1965)

54. MANN, H.B.
WHITNEY, D.R.
On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other.
Ann. Math. Statist. 18, 50-60 (1947)

55. MAREN, Th.H.
The cerebrospinal fluid.
Medical Physiology, Vol. II, p. 1116
Saint Louis, Nosby (1974)

56. MASSARO, A.R.
Modifications of the cerebrospinal fluid IgG concentrations in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal steroids.
J. Neurol. 219 (4) 221-6 (1979)

57. MINIGIOLI, E.S.
STROBER, W.
TOURTELOTTE, W.W.
WHITAKER, J.N.
MC FARLIN, D.E.
Quantitation of IGG, IGA, IGM in the CSF by radoimmunoassay.
Neurology Minneap. 28 (10) 991-5 (1979)

58. NERENBERG, S.T.
PRASAD, R.
Radioimmunoassays for IG classes G, A, M, P and E in spinal fluids; normal values of different AGG groups.
J. Lab. Clin. Med. 86 (5) 887-98 (1976)

59. NEU, I.
KREUTER, F.
PROSIEGEL, M.
PFAFFENRATH, V.
AUTENRIETH, W.
BAUER, H.
Liquorgängigkeit von therapeutischen Immunglobulinen der IgG-Klasse bei infektiös-entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems.
Fortschritte d. Med. 41/81
S. 1719-1722

60. NORRBY, E.
LINK, H.
The relationship between measles virus specifical antibodies and oligoclonal IGG in the cerebrospinal fluid from patients with subacute sclerosis panencephalitis and multiple sclerosis.
Acta Neurol. Scand. (suppl.) 55 (63) 161-71 (1977)

61. REIBER, H.
Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnervensystem synthetisierten Immunglobulin-G-Fraktion des Liquors.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17 (9) 587-91 (1979)

62. ROCCHELLI, B.
POLONI, M.
MAZZARELLO, P.
Comparative, quantitative and qualitative analyses of intrathecal IgG synthesis during multiple sclerosis and other neurologic diseases.
Schweiz. Arch. Neurolog. Neurochir. Psychiatrie 127 (1) 69-77 (1981)

63. ROITT, I.
Immunologie.
STEINKOPF, Darmstadt (1977)

64. SAVORY, J.
HENITGES, M.G.
Cerebrospinal fluid levels of IGG, IGA and IGM in neurologic diseases.
Neurology Minneap. 23 (9) 953-8 (1973)

65. SAYK, J.
Die klinische Bedeutung der Liquordiagnostik.
Dtsch. Ärzteblatt - ärztl. Mitteil. 71, 1476 (1974)

66. SCHEURLEN, P.G.
Differentialdiagnostische Bedeutung von Serumeiweißuntersuchungen.
Internist 9, 256-63 (1968)

67. SCHLIEP, G.
FELGENHAUER, K.
Serum-CSF protein gradients, the blood-CSF barrier and the local immune response.
J. Neurol. 218, 77 (1978)

68. SCHLOTE, W.
ROSS, W.
Gibt es ein charakteristisches Liquorzellbild bei multipler Sklerose?
Nervenarzt 45, 576 (1974)

69. SMITH HILLAS
BANNISTER BARBARA
Cerebrospinal-Fluid Immunglobulins in Meningitis.
The Lancet, Sept. 15, S. 591-593 (1973)

70. TIBBLING, G.
LINK, H.
OHMAN, S.
Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders: I. Establishment of reference values.
Scand. J. clin. Lab. Invest 37 385-390 (1977)

71. TOURTELOTTE, W.
PARKER, J.A.
Science 154, 1044 (1966)

72. TOURTELOTTE, W.
Trans. Amer. Neurol. Assoc. 92, 288 (1967)

73. WEISNER, B.
SCHNEDLER, R.
BERNHARDT, W.
Immunglobuline A, G, M in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis; Normbereich und Abhängigkeit von cerebr. Proteinen.
aus: Nervenarzt 46, 532-538 SPRINGER-Verlag (1975)

74. WEISNER, B.
SCHNEDLER, R.
BERNHARDT, W.
Immunglobuline A, G, M in lumbal entnommenem Liquor cerebrospinalis; Normbereich und Abhängigkeit von den übrigen Proteinen.
aus: Nervenarzt 46 (9) 532-8 (1976)

75. WEITBRECHT, W.V.
HENZI, M.
Zur Frage der Herkunft und der diagnostischen Bedeutung der Liquor-Beta-Globuline.
Forsch. Neurolog. Psychiat. 48 294-300 (1980)

76. CHRISTENSEN, O.
CLAUSEN, J.
FOG, T.
Relationships between Abnormal IgG-Index, Oligoclonal Bands, Acute Phase Reactants and some Clinical Data in Multiple Sclerosis.
J.Neurol. 218, 237-244 (1978)

Lebenslauf

Am 03.07.1951 wurde ich, Axel Konold, als Sohn des Diplom-Ingenieurs Werner Konold und seiner Ehefrau Mathilde Konold, geb. Wiblishauser, in Moos (Gemeinde Lauben, Kreis Kempten/Allgäu) geboren.

1957 erfolgte meine Einschulung in die Volksschule (Fürstenrieder-Schule in München).

Weitere Daten:

1961	Übertritt in das Erasmus-Grasser-Gymnasium in München.
1970	Abitur
1970 - 1972	Zivildienst auf der Pflegestation des Altenheims St. Elisabeth München.
1972 - 1977	Studium der Musik am Richard-Strauß-Konservatorium in München.
1977	Beginn des Studiums der Zahn- und Kieferheilkunde ab Sommersemester an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
1978	Ab Wintersemester Wechsel des Studiengangs zur Humanmedizin; es wurden zwei Semester des Zahnmedizinstudiums angerechnet.
1982	Zweiter Teil des Staatsexamens im August. Beginn des praktischen Jahres.

Laudatio

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Schrader für die freundliche Stellung des Themas.

Herrn Dr. I. Neu möchte ich für seine Anleitung und Unterstützung bei der Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam danke ich für die quantitativen Bestimmungen der Proteine in Liquor und Serum sowie Überlassung des Datenmaterials für diese Arbeit.

Herrn Prof. Rainer B. Pelka und Herrn Dr. rer.nat. Johannes sei für die Durchführung der computergestützten Analysen herzlich gedankt.